

307/12

**Die Narkose des Hundes mit Ketamin-Xylazin-Diazepam
unter besonderer Berücksichtigung der Beeinflussung
von Atmung und Kreislauf**

Reiner Müller

1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER CHIRURGISCHEN TIERKLINIK DES FACHBEREICHES TIERMEDIZIN
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Vorstand: Professor Dr. H. Schebitz

Angefertigt unter Leitung von Professor Dr. R. Fritsch

Die Narkose des Hundes mit Ketamin-Xylazin-Diazepam
unter besonderer Berücksichtigung der Beeinflussung
von Atmung und Kreislauf

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereiches Tiermedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Reiner Müller
aus
Köln

München

1976



Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Tiermedizin der Universität
München

Dekan: Prof. Dr. B. Vollmerhaus

Referent: Prof. Dr. R. Fritsch

Korreferent: Prof. Dr. M. Rüsse

Tag der Promotion: 27. Februar 1976

Satz und Druck: Steinbauer & Rau, 8000 München 2

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A <u>EINLEITUNG</u>	1
B <u>LITERATURÜBERSICHT</u>	3
1. Ketamin-Chemie und Pharmakologie Klinische Anwendung	3
2. Xylazin-Chemie und Pharmakologie Klinische Anwendung	16
3. Diazepam-Chemie und Pharmakologie Klinische Anwendung	23
C <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	28
1. Material und Methode	28
Material	28
Methodik	28
Substanzen	28
Applikationsarten	29
Feststellung der Atmungsparameter	29
Feststellung der Kreislaufparameter	33
2. Ergebnisse Vorversuche	37
Ketamin in alleiniger Anwendung	37
Ketamin und Diazepam	39
Ketamin und Xylazin	39
Ketamin, Xylazin und Diazepam	40
3. Ergebnisse Hauptversuche	43
Feststellung der Atmungsparameter	43
Feststellung der Kreislaufparameter	49
Statistische Erfassung der Versuchsergebnisse	55
4. Klinische Untersuchungen	75
D <u>DISKUSSION</u>	77
E <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	80
F <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	84

A EINLEITUNG

Die Narkose des Hundes ist ein in der heutigen Kleintierpraxis sehr häufig durchgeführter Eingriff.

Die Inhalationsnarkose, welche eine große Sicherheitsbreite besitzt, ist an eine gewisse apparative Ausstattung gebunden, die einerseits in vielen tierärztlichen Praxen auch heute noch nicht vorhanden ist, und deren Einsatz bei kleineren Eingriffen zu aufwendig wäre.

Für die Injektionsnarkose ergeben sich sowohl hinsichtlich der verwendeten Pharmaka, als auch der Applikationsart unterschiedliche Möglichkeiten. So bieten die klassischen und die neueren Barbiturate in ihrer intravenösen Anwendung gute Möglichkeiten, ein für operative Eingriffe genügend tiefes Narkosestadium zu erreichen und dieses auch über längere Zeit aufrecht zu erhalten. Da sie aber nur eine relativ schlechte Steuerung der Narkose zulassen, und zudem eine Anwendung bei Risikopatienten, insbesondere solchen mit Leberschäden, nicht erfolgen sollte, greift man heute in den meisten Fällen auf die Neuroleptanalgesie zurück. Durch sie wird mit recht einfachen Mitteln und durch einfache Applikation (i.m.) ein Zustand des Patienten erreicht, der auch größere Eingriffe, wie z.B. Abdominal- und Knochenchirurgie möglich macht.

Die heute beim Hund allgemein durchgeführte Neuroleptanalgesie basiert auf der Benutzung eines Neuroleptikums (Phenothiazinderivate, Butyrophenone) und eines Morphinderivates (Methadon, Fentanyl). Hierbei ergibt sich durch die Benutzung von morphiumähnlichen Substanzen die Möglichkeit einer negativen Beeinflussung der Atemfunktion des Patienten, die die Suche nach anderen Substanzen ohne solche Nebenwirkungen berechtigt erscheinen läßt.

Ferner sollte man auch bemüht sein, von suchtauslösenden Mitteln in der täglichen Praxis sowenig wie möglich Gebrauch zu machen. Zudem unterliegen Morphium und seine Derivate den Bestimmungen des Betäubungsmittelgesetzes, wodurch der Bezug und die Verwendung dieser Substanzen umständlich ist und einen hohen Verwaltungsaufwand erfordert. Es gibt auch Länder, in denen die Benutzung von Morphinderivaten für tierärztliche Zwecke grundsätzlich nicht gestattet ist. Aus diesen Gründen und auf Grund der Erfahrungen mit anderen Tierarten bot sich die Verwendung des Ketamins in der Neuroleptanalgesie des Hundes an, da Ketamin ein Analgetikum ist, das nicht aus der Morphinreihe stammt.

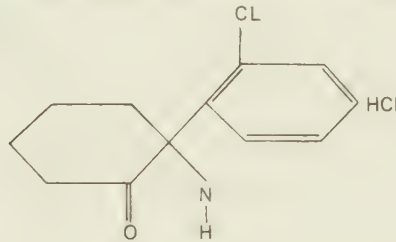
Mir wurde daher die Aufgabe gestellt, eine Form der Neuroleptanalgesie des Hundes mit Ketamin als analgetischer Komponente zu finden, und deren Einfluß auf die Atmung und den Kreislauf zu untersuchen.

B LITERATURÜBERSICHT

1. KETAMIN

a) Chemie

Ketamin (Handelsnamen Ketanest, Vetalar, Parke Davis & Co. Detroit) gehört chemisch zu der Gruppe der Cyclohexamine, in die man auch noch das Phencyclidin (Sernyl, Parke Davis) und das Tiletamin (CI 400 Parke Davis) einordnen kann. Chemische Formel:
DL-2-(O-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexan-1-on-hydrochlorid



Im Handelspräparat liegt Ketamin in Form des Hydrochlorides als 1%, 2,5%, 5% (Ketanest^R) und 10% (Vetalar^R) wäßrige Lösung vor. Es ist in gleicher Weise intravenös, intramuskulär und subkutan applizierbar.

b) Pharmakologie

Ketamin erzeugt einen Zustand, der durch eine Katalepsie, Analgesie und Anaesthetie gekennzeichnet ist, bei dem die Schutzreflexe von Larynx und Pharynx erhalten bleiben. Im Gegensatz zu den Barbituraten besitzt es keine sedativen und hypnotischen Eigenschaften (SZAPPANYOS et al. 1969, CHEN 1969, KREUSCHER 1972). Ketamin wird wegen seiner starken analgetischen Komponente unter die Analgetika eingeordnet, zumal, da es sich um eine Fortentwicklung der in den USA als synthetische Analgetika verwandten Phencyclidine handelt.

b₁) Wirkung auf Herz und Blutkreislauf

Die Arbeiten von CHEN (1969) und VIRTUE (1967) zeigten, daß intravenös appliziertes Ketamin bei Hund und Mensch folgende kardiovaskuläre Eigenschaften besitzt:

Erhöhung des arteriellen Blutdruckes

Erhöhung der Herzfrequenz

Vergrößerung des Schlagvolumens

Die Erhöhung des Blutdruckes ist eine Eigenschaft des Ketamins, die es in einen Gegensatz zu allen anderen Analgetika stellt, erfolgt doch nach deren Anwendung eine mehr oder minder stark ausgeprägte Senkung des arteriellen Blutdruckes. Diese Blutdruckerhöhung hält sich über 5-20 Minuten post applicationem, um dann wieder auf den normalen Ausgangswert zurückzukehren. Eine erneute Injektion von Ketamin wirkt nur insofern wieder blutdrucksteigernd, als die initiale Steigerung bereits wieder im Abfallen ist, und dann auch nur bis zu dem schon vorher erreichten Maximalwert (LANGREHR und STOLP 1970). Beim Menschen verhindert eine Prämedikation mit Neuroplegicis diesen Effekt (CONSEILLER et al. 1970).

Die Pulsfrequenzsteigerung durch Ketamin zeigt sich bereits bei einer Dosierung von 0,5 mg/kg, also weit unter der analgetischen und anaesthetischen Dosis und verändert ihren Charakter auch bei höheren Dosierungen nicht.

Die Dauer der Blutdruck- und Frequenzerhöhung stimmt in etwa mit der Analgesiedauer überein (DOMINO et al. 1965, LANGREHR und MÜLLER 1967, STÖCKER 1969, ZEGVELD 1969).

KREUSCHER (1967) stellte ein bis zu 74% vergrößertes Schlagvolumen des Herzens fest, wobei der periphere Widerstand sank. Beim Menschen soll es bei einer intravenösen Einzeldosis von 6-8 mg Ketamin zu einer beginnenden Myokarddepression kommen (LANGREHR 1974).

b₂) Wirkung auf den Respirationsapparat

Eine intravenöse Injektion von Ketamin in anaesthetisch wirksamen Dosen bewirkt eine Erniedrigung der Atemfrequenz und des Atemvolumens, wobei dieser Effekt direkt abhängig von der Injektionsgeschwindigkeit ist (CORSEN et al. 1968, DOMINO et al. 1965).

Von PODLESCH (1969) wurde in drei Fällen eine starke Atemdepression während der Einleitungsphase beobachtet. GINSBERG und GERBER (1968) berichten hierzu beim Kinde über eine Erhöhung der Atemfrequenz und eine Verringerung der Atemtiefe.

Über die Blutgaspartialdrucke pO_2 und pCO_2 liegen verschiedene Aussagen vor. So stellte STANLEY (1968) keine Veränderung des Sauerstoff- und Kohlendioxidpartial-

druckes fest, während bei VIRTUE (1967) eine respiratorische Azidose mit einem Anstieg der Kohlendioxid- und einem Abfall der Sauerstoffspannung auftrat. Dieses letztere Verhalten der Partialdrucke ergab sich auch aus Untersuchungen von ROLLY (1969). Allerdings weist er hierbei besonders auf die zur Prämedikation verwandten Medikamente hin.

Eine Besonderheit des Ketamins zeigt sich auch im Hinblick auf seine ausgeprägt bronchiolytische Wirkung, so daß CORSEN (1973) auf seine besondere Eignung zur Narkose von Patienten mit asthmatischem Vorbericht hinweist.

b₃) Wirkung auf das ZNS

b₃) Analgesie 1

Bei der Katze, Ratte, Maus, dem Affen und dem Menschen bewirkt Ketamin eine tiefe, wenn auch relativ kurze Analgesie der Peripherie, die bei der Taube, dem Meerschweinchen, Kaninchen und dem Hund nicht so stark ausgeprägt ist. Die Analgesie der Bauchserosen ist allerdings ungenügend (CHEN 1969).

b_{3,2}) Konvulsionen

Die nach Ketamininjektion auftretenden Konvulsionen stellen sich in tierartlich unterschiedlicher Stärke dar. So treten sie z.B. bei der Taube, der Maus, der Ratte und dem Kaninchen nicht auf, sind beim Affen und der Katze sehr selten, während sie beim Hund fast regelmäßig zu sehen sind (CHEN 1969). Sie sind meist nur von kurzer Dauer (2-60 Sek. Hund) und hinterlassen keine nachteiligen Folgen. In ihrem Aussehen ähneln sie epileptiformen Anfällen (HUMPHREY 1971).

b_{3,3}) Katalepsie

Eine der Hauptwirkungen des Ketamins ist das Auftreten einer Katalepsie, d.h. eines akinetischen Zustandes mit erhöhtem Muskeltonus und Verlust des Stellreflexes. Dieser Effekt tritt auf bei der Ratte, dem Meerschweinchen, dem Kaninchen, der Katze, dem Hund, dem Affen und dem Menschen (CHEN 1969). Die Extremitäten scheinen hierbei paralytisch zu sein.

b₃₄) Bewußtseinsverlust

Bei der intravenösen Injektion von Ketamin tritt ein Bewußtseinsverlust unmittelbar nach Beendigung der Injektion ein, während dieser Effekt nach intramuskulärer Einspritzung erst nach zwei bis vier Minuten auftritt (VIRTUE 1967).

Auch die Aufwachphase erfolgt nach intravenöser Applikation schneller, als nach intramuskulärer Injektion (VIRTUE 1967).

Der Bewußtseinsverlust dauert bei beiden Applikationsarten länger als das jeweilige Stadium der Analgesie.

b₃₅) Psychische Störungen

Ketamin besitzt eine selektive Wirkung auf verschiedene Teile des Gehirns, wobei es nicht, wie andere analgetisch wirkende Substanzen einen nur depressiven Einfluß hat, sondern teilweise erregend, teilweise hemmend wirkt. Das Rückenmark und die Medulla oblongata bleiben unbeeinflusst.

Gehemmt wird die Funktion des Neokortex, besonders des Assoziationszentrums, so daß die Zuordnung afferenter Impulse zu bestehenden Begriffen verloren geht. Erregt werden Teile des limbischen Systems (Hippocampus). Hier erfolgt physiologischerweise die "Zusammenführung vegetativer und motorischer Efferenzen zu koordinierter Leistung, d.h. eine affektive Färbung des Gesamtverhaltens" (REIN-SCHNEIDER 1964). Unterbrochen wird die Weitergabe der Information des limbischen Systems an die Hirnrinde (Dissoziation), so daß man die Wirkung des Ketamins als dissoziative Anaesthetie bezeichnet (CORSEN und DOMINO 1966).

HAPKE (1973) formulierte diesen Zusammenhang folgendermaßen: "Ketamin wirkt nicht durch Depression, sondern durch aktive Trennung gekoppelter Vorgänge. Den afferenten Impulsen aus der Peripherie des Organismus wird nicht ihre reale Bedeutung beigelegt". Die unterschiedliche Wirkung des Ketamins bei verschiedenen Spezies versuchte HATCH (1973 und 1974) am Beispiel der Katze und des Hundes zu klären. Durch die Ergebnisse verschiedener Prämedikationen mit antiserotoninergisch-antidopaminergisch- und anticholinergisch wirkenden Substanzen postuliert er für die Katze eine Veränderung des monoaminergisch-cholinergischen Gleichgewichtes, und stimmt hier mit WEINGARTEN (1972) überein, während beim Hund mehr eine muskarin-nikotin-cholinergische Imbalanz vorliegen und die Monoamine (Serotonin, Dopamin) eine geringere Rolle spielen sollen.

b₄) Toxikologie

Versuche ergaben, daß Ketamin eine geringe akute und chronische Toxizität besitzt (CHEN 1969).

Die LD₅₀ bei Mäusen und Ratten betrug etwa das einhundertfache der anaesthetisch wirksamen Dosis (KAUMP 1969).

Bei den Bestimmungen der chronischen Toxizität (KAUMP 1969) wurden Ratten und Hunden sechs Wochen lang 2,5, 5 und 10 mg/kg KGW intravenös, respektive 40 mg/kg KGW intramuskulär verabreicht. Bei den Ratten zeigten sich außer einem Rückgang der Futteraufnahme nur sehr geringe Veränderungen der Blutwerte. Die Sektionen ergaben keine besonderen Befunde, sowohl in makroskopischer, als auch in mikroskopischer Hinsicht.

Bei den Hunden waren die Blutwerte für Cholesterin, Harnstoff, alkalische Phosphatase und der Transaminasen erhöht, sanken aber nach Absetzen des Präparates wieder auf ihre Ausgangswerte zurück. Diese Veränderungen werden aber mehr auf die durch die täglichen Narkosen aufgetretene Anorexie, Gewichtsverlust und Muskelschäden (i.m.-Injektion) zurückgeführt, und nicht primär auf die Substanz.

Ferner zeigte sich bei diesen Untersuchungen, daß bei der Anwendung von Ketamin kein kumulativer Effekt auftrat (CHEN 1969).

b₅) Metabolisierung und Ausscheidung

Die relativ kurze Wirkungsdauer des Ketamins wird erklärt durch die Tatsache der schnellen Rückverteilung der Substanz vom Gehirn in andere Körpergewebe (CHANG, DILL und GLAZKO 1965, GLAZKO und KAUMP 1967, WIEBER 1975). Der Abbau erfolgt zum größten Teil in der Leber (CHEN 1969). Drei verschiedene Metaboliten wurden im Harn nachgewiesen, wobei für verschiedene Spezies Metabolitkonzentrationen festgestellt wurden. Als Stufen des Abbaues wurden Demethylierung an der freien Aminogruppe und Hydroxylierung des Cyclohexanringes festgestellt, so daß schließlich ein Cyclohexan-Derivat entsteht. Nach WIEBER et al. (1975) kann das pharmakokinetische Verhalten von Ketamin nach intravenöser Verabreichung unter Annahme eines offenen Zweikompartementmodelles beschrieben werden. Sie stellten beim Menschen eine biologische Halbwertszeit im Serum, der α -Phase von 11 Minuten und in der β -Phase von 2,5 Stunden fest.

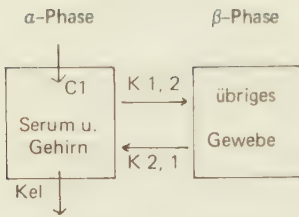


Abb. 1 Pharmakokinetisches offenes Zweikompartementmodell

Verteilung und Ausgleich der Substanz treten zwischen Serum und Gehirn praktisch sofort ein. Das Gehirn, zu den sehr intensiv perfundierten Geweben gehörend, und das Serum können nicht in zwei getrennte Kompartements geteilt werden.

c = Konzentrationen. $K_{1,2}$ und $K_{2,1}$ Geschwindigkeitskonstanten des Austausches. K_{el} konstante Eliminationsrate.

Bei Hunden und Affen erfolgt der diaplazentare Übertritt sehr rasch, so daß sowohl die unveränderte Substanz als auch die Metaboliten in den Feten nachgewiesen wurden (CHEN 1969).

c) Anwendung in der Humanmedizin

Über die Anwendung des Ketamins beim Menschen liegen bereits sehr viele Veröffentlichungen vor, und es hat einen festen Platz in der Narkose des Menschen eingenommen.

LANGREHR et al. (1972) geben einen fünfjährigen Erfahrungsbericht über Ketamin, wobei sie sich auf mehr als 6 000 Anwendungen stützen. Hierin führen sie folgende Hauptindikationen für Ketamin an:

1. Chirurgische Eingriffe bis zu 30 Minuten Dauer, vor allem bei Kindern, alten Menschen und Patienten jeder Altersstufe in besonders schlechtem Allgemeinzustand: Chirurgie des Gesichtes, Hals- und Mundbereiches, Verbrennungsfälle, septische Chirurgie, dringliche Erstversorgung im Schock, Intensivpflegeeingriffe, Kinderophthalmologie, Otischirurgie.
2. Endoskopische und diagnostische Maßnahmen unter erschwerten Umgebungsbedingungen für den Anaesthesisten, bei Risikofällen, und bei für die Anaesthesie schwierigen Körperhaltungen:
Bronchoskopie, Bronchographie, Ösophagoskopie, Zystoskopie, Pneumenzephalographie, Angiokardiographie, Myelographie.
3. Narkoseeinleitung für eine Kombinations-Beatmungsnarkose für die längerdauernde große Risikochirurgie, bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, im

Schock und bei schweren Begleitkrankheiten.

4. Geburtshilfliche Chirurgie: Manualhilfen und manuelle Extraktionen, Forceps und Vakuumextraktionen. Sectio caesarea. Zwillingsgeburten. Narkoseeinleitung im Schock bei Plazenta praevia Blutungen.

Diese Ergebnisse werden von anderen Autoren bestätigt, wobei eindeutig ein Trend zur Kombinationsnarkose festzustellen ist, während die Anwendung des Ketamins als Mono-anaesthetikum nur ganz bestimmten Fällen vorbehalten ist (LANGREHR et al. 1972).

HÜBNER (1974) schuf für die Kombination von Ketamin mit Diazepam den Namen Tranquanalgesie.

d) Anwendung in der Veterinärmedizin

d₁) Katze

Ketamin hat sich als sehr geeignet für die Anwendung bei der Katze erwiesen, so daß es heute allgemein als das Narkotikum für diese Tierart angesehen wird. Erste Berichte hierüber stammen von LAKATOS (1970) und SZAPPANYOS (1972). LAKATOS beobachtete bei einer Dosierung von 20 mg/kg KGW s.c. eine somatische Analgesie und Anaesthesie, die kleinere chirurgische Eingriffe zuließ. Hierbei stieg der Blutdruck initial um 20% und es kam zu einer anfänglichen Atemdepression. SZAPPANYOS et al. (1972) benutzten Ketamin allein oder in Kombination mit Droperidol und/oder Diazepam, wobei sie folgende Dosierungen verwandten:

Ketamin	i.v.	5 mg/kg KGW
	i.m.	15-18 mg/kg KGW
Diazepam	i.m.	0,25 mg/kg KGW
Droperidol	i.m.	1 mg/kg KGW

Unter diesen Narkosen wurden Kastrationen, Kaiserschnitte und andere chirurgische Eingriffe vorgenommen. DÜRR und KRAFT (1971) erreichten mit einer Dosierung von 5 mg/kg KGW i.m. eine für verschiedene Manipulationen ausreichende Sedierung. Sie gaben für den Wirkungseintritt eine Zeitspanne von 2,6 Minuten p.i. an. Die Bewegungen wurden ataktisch, die Tiere kamen zum Liegen, wobei der Muskeltonus erhöht war, der Pupillar- und der Corneareflex waren ausgeschaltet, der Schluckreflex jedoch erhalten.

BOURLIEUX (1972) untersuchte die Wirksamkeit verschiedener Prämedikationen zur Ketaminanästhesie der Katze, um eine bessere Myorelaxation zu erreichen. Er fand sie aber nur bei Diazepam in einer Dosierung von 0,3 mg/kg KGW, während die Ergebnisse mit Acepromazin, Levopromazin und D.P.L. (Dolosal 50 mg, Largactil 25 mg, Phenergan 25 mg, entsprechend der Mischung M₁ nach Laborit) nicht zufriedenstellend waren.

Er beobachtete jedoch in zwei Fällen ein Ausbleiben der Ketaminwirkung, wobei ein Tier eine Gesamtdosis von 22,3 mg/kg KGW erhielt. Die Narkose wurde dann mit Fluothane eingeleitet.

BOURLIEUX (1972) beschrieb auch als erster die typischen Corneaveränderungen, die bei der Anwendung des Ketamins in Form von Vertiefungen auftreten, und erklärt sie als Folge der Austrocknung der Cornea durch die weit geöffneten Augen und den fehlenden Lidschlag während der Narkose. Als Vorbeuge empfiehlt er das Einträufeln von äquilibrierten Augentropfen.

OEPPERT (1973) untersuchte im Rahmen einer Dissertation die Kombination von Ketamin mit Xylazin in Anwendung bei der Katze. Er kam zu einer durchschnittlichen Dosierung von 10-20 mg/kg KGW Ketamin und 2 mg/kg KGW Xylazin, die subkutan in einer Mischspritze appliziert wurden, um nicht durch eine zu schnelle Anflutung in eine stärkere Atemdepression zu kommen. In einer genauen Meßreihe verfolgte er die Veränderung der Atemfrequenz, des Atemminutenvolumens, des Blutdruckes, der Pulsfrequenz und der Rektaltemperatur.

Folgende Veränderungen zeigten sich:

Abnahme der Atemfrequenz um durchschnittlich	50,2%
Abnahme des Atemminutenvolumens um durchschnittlich	62,4%
Anstieg des Blutdruckes um durchschnittlich	25,0%
Initialer Anstieg der Rektaltemperatur um	1,2%
und späterer Abfall auf Werte von 0,8°C unter dem Ausgangswert.	

Er stellt abschließend die Ketamin-Xylazin Narkose der Katze als einen Fortschritt gegenüber den bisher üblichen Narkoseformen bei dieser Tierart dar, und berichtet über den erfolgreichen Einsatz dieser Kombination unter Operationsbedingungen.

Diesen grundlegenden Untersuchungen folgten bisher auch mehrere Berichte aus klinischer Sicht (HÖHNE 1974, SCHNITKE und KELCH 1974, BOHN 1974 und 1975, FRITSCH und NAGEL 1975), die Ketamin als geeignet für die Katzennarkose ansehen.

d₂) Schwein

Zur Einleitung von Intubationsnarkosen benutzte ROBERTS (1970) Ketamin in einer Dosierung von 15 mg/kg KGW i.m. und hält es für diesen Zweck ideal, da eine intravenöse Injektion vermieden werden kann. MAYR (1971) injizierte Läufer Schweinen Ketamin in einer Dosierung von 16-18 mg/kg KGW i.m. und betonte hierbei den raschen Wirkungseintritt. Die Tiere ertrugen eine intrazerebrale Injektion ohne Schmerz und Abwehrreaktionen.

THURMON et al. (1972) setzten Ketamin alleine oder in Kombination mit Thiopental, Halothan, oder Lidocain in einer Dosierung von 20 mg/kg KGW ein. Sie fanden einen Wirkungseintritt nach 1,2 Minuten in Form von Koordinationsstörungen, das Wirkungsmaximum war nach 8,2 Minuten erreicht. Nach 93,6 Minuten konnten die Tiere wieder stehen. 142,8 Minuten nach der Injektion hatten sich die Tiere völlig erholt. Durch eine nicht ausreichende Erschlaffung der Kaumuskulatur bereitete die Intubation jedoch Schwierigkeiten, so daß Thiopental nachinjiziert werden, oder eine Oberflächenanästhesie der Larynxschleimhaut erfolgen mußte.

SOBESTIANSKY (1972) kombinierte Ketamin mit Xylazin und Azaperon oder Propionylpromazin und kommt dabei zu folgendem Ergebnis: Ketamin bewirkt beim Schwein eine zentral bedingte Immobilisation mit Verlust des Stehvermögens, und er betont den sicheren und raschen Wirkungseintritt nach intramuskulärer Injektion. Um aber die Nebenwirkungen wie Exzitationen, paradoxe Reaktionen, nicht sichere Analgesie zu unterbinden, fordert er eine zusätzliche Medikation von Pentobarbital, da auch die Kombination mit den vorher genannten Tranquillizern diese nicht ausschalten konnte.

d₃) Wiederkäuer

Über die erfolgreiche Anwendung von Ketamin bei Kühen berichteten FUENTES et al. (1974). Zur Narkoseeinleitung gaben sie 2 mg/kg KGW rasch intravenös und hielten die Anästhesie durch eine Dauertropfinfusion mittels einer physiologischen Kochsalzlösung, in der 2 mg/ml Ketamin gelöst waren, aufrecht. Hiervon bekamen die Tiere

durchschnittlich 10 ml pro Minute. Es wurden Laparotomien und andere chirurgische Eingriffe vorgenommen. Dreißig Minuten nach Absetzen der Infusion konnten die Tiere wieder stehen.

TAYLOR et al. (1972) betonen für die Anwendung von Ketamin bei trächtigen Schafen die schnell eintretende somatische Analgesie ohne Verlust des Schluckreflexes, was sie gerade für diese Tierart wegen der Gefahr der Pansentympanie als großen Vorteil ansehen. Sie leiteten die Narkose mit 2 mg/kg KGW i.v. ein und führten sie als Dauertropfnarkose mit einer 3proz. Glukoselösung, die 2 mg Ketamin/ml enthielt fort.

Während 1-2 Stunden Operationszeit bekamen die Tiere von dieser Lösung durchschnittlich 4 ml, entsprechend 8 mg Ketamin pro Minute. Diese Narkosen wurden durchgeführt zum Anlegen von Langzeitkathetern in die Umbilikal- und Plazentargefäße. Während der Operation wurden die Feten zum Wiegen aus dem Uterus entfernt und wieder eingebracht.

d₄) Pferd

FUENTES et al. (1973) erprobten Ketamin am Pferd, um eine Kastration durchführen zu können. Sie bildeten drei Gruppen und injizierten ohne anderweitige Prämedikation Ketamin in folgende Dosierungen und Applikationsarten:

Gruppe 1: 1-2 mg/kg KGW Ketamin als intravenöse Tropfinfusion

Gruppe 2: 500 mg Ketamin Gesamtdosis rasch intravenös

Gruppe 3: 500 mg Ketamin i.m. nach fünf Minuten

500 mg Ketamin rasch intravenös.

Die Tiere der Gruppe 1 reagierten entweder gar nicht oder mit einer leichten Exzitation. Tiere der zweiten Gruppe reagierten sehr unterschiedlich, von leichter Exzitation bis zu Erscheinungen eines neuroleptanalgesieähnlichen Zustandes. Die Tiere der dritten Gruppe kamen zum Liegen und zeigten eine Dyspnoe mit stark erhöhter Atemfrequenz. Jedoch gelang auch hier nur eine von fünf Kastrationen ohne größere Probleme. Etwa 25-30 Minuten nach der intravenösen Injektion von Ketamin konnten die Tiere stehen und zu ihren Ställen geführt werden.

d₅) Zoo- und Wildtiere

Nachdem bereits ein Vorläufer des Ketamins, das Phencyclidin, eine breite Anwendung bei Zoo- und Wildtieren gefunden hatte, lag es nahe, auch das Ketamin in dieser Indikation einzusetzen. Von Vorteil sind hierbei der rasche Wirkungseintritt, auch nach intramuskulärer Injektion, und die große therapeutische Breite, da ja bei diesen Tieren das Gewicht nur geschätzt werden kann.

LANGREHR und MÜLLER (1967) berichten über die Anwendung bei 50 Tieren verschiedenster Spezies, z.B. Wollaffen, Leoparden, Zwergzebus u.a. Bei einer durchschnittlichen Dosierung von 10-20 mg/kg KGW i.m. sahen sie keine nachteiligen Wirkungen, empfehlen aber für Großkatzen die niedrigere Dosierung von 7-8 mg/kg KGW, um eventuell auftretende Konvulsionen zu vermeiden. Die Toleranzdauer betrug durchschnittlich 10-30 Minuten. Für Großkatzen kommt auch GASS (1972) zu einer Dosierung von 7-8 mg/kg KGW und er empfiehlt zur Weiterführung der Narkose die Anwendung von Surital.

WIESNER (1975) beschreibt die Wirkung einer Kombination von Xylazin mit Ketamin bei Zootieren folgendermaßen: Es kommt nach anfänglichem Torkeln und Taumeln zu einer typischen Seitenlage,

- Tiere halbseitlich ausgestreckt, Hochwerden unmöglich
- Haupt und Träger am Boden oder zum Körper hin eingedreht
- Lauscherspiel deutlich verlangsamt
- Nystagmus und Rollbewegung der Augen bei geöffneten Lidern
- Atem- und Pulsfrequenz sinken

Allerdings betont er, daß bei manchen Wildboviden wie Wisent und Bison mit dieser Kombination keine ausreichende Wirkung erzielt werden konnte, obwohl z.B. in einem Fall bei einer 500 kg schweren Wisentkuh innerhalb einer Stunde 1 500 mg Xylazin und 1 000 mg Ketamin gegeben wurden. Hier konnte erst nach Niederschnüren mit Lassos und einer hohen Epiduralanästhesie ein Kaiserschnitt durchgeführt werden.

Weitere Erfahrungen über die Verwendung von Ketamin bei Wildtieren liegen bei HATLAPA und FRITSCH (1974) vor, die in ihren Angaben Dosierungsempfehlungen für die verschiedensten Wildtierarten geben.

d₆) Hund

Im Rahmen der pharmakologischen Untersuchungen der Ketaminwirkung erfolgte eine breite Anwendung am Hund. Hierbei bekamen die Tiere jedoch meist eine Basisnarkose, so daß aus diesen Untersuchungen nur wenige Rückschlüsse auf die klinische Brauchbarkeit gezogen werden konnten.

Erste klinische Beobachtungen erfolgten von SZAPPANYOS et al. (1972). Sie forderten die Anwendung von Ketamin nur in Kombination mit Neuroplegicis und Diazepam, wobei sie folgende Dosierung angeben:

Droperidol	i.m.	0,3-0,5 mg/kg KGW
nach 15 Minuten		
Diazepam	i.v.	0,4 mg/kg KGW
Ketamin	i.v.	4,0 mg/kg KGW

Hierdurch werden die Nebenwirkungen des Ketamins, wie Konvulsionen in der Einleitungs- und Aufwachphase, Bellen, erhöhter Muskeltonus ausgeschaltet. Diese Nebenwirkungen treten im Gegensatz zu anderen Tierarten beim Hund häufiger auf und lassen sich durch eine stärkere Reizung des Kortex erklären. Unter anderem wurden mit dieser Narkose Hysterektomien, Zehenamputationen und Osteotomien durchgeführt. Erwies sich die Analgesiedauer mit 10-12 Minuten als zu kurz, so erfolgte eine Weiterführung der Narkose durch eine intravenöse Tropfinfusion in einer durchschnittlichen Dosierung von 0,6 mg Ketamin pro Kilogramm und Minute. Als weiterer Vorzug wird die Möglichkeit der Operation von Patienten mit vollem Magen angesehen, da bei erhaltenem Schluckreflex das Risiko eines Mendelson Syndroms nicht eingegangen wird. Auch HUMPHREY (1971) zieht eine Kombination mit Tranquillizern der alleinigen Anwendung von Ketamin vor, zumindest jedoch empfiehlt er die Gabe von Atropin zur Verhinderung einer Salivation. EREZ (1970) berichtete über die Anwendung bei 63 Hunden in einer Dosierung von 20 mg/kg KGW Ketamin zusammen mit Atropin. Er spricht von einer adäquaten Narkose und hebt das Fehlen kumulativ-toxischer Effekte bei Nachinjektionen von jeweils 5 mg/kg KGW hervor.

BOURLIEUX (1972) untersuchte die Kombination Ketamin-Diazepam und empfiehlt sie für alte Hunde und Tiere in schlechtem Allgemeinzustand, weist jedoch auf die schlechte viszerale Analgesie und geringe Muskelerelaxation bei alleiniger Anwendung von Ketamin hin. MAILLARD (1973) erhält mit der Kombination von Xylazin - 2 mg/kg KGW - und Ketamin - 12 mg/kg KGW - eine bessere Anästhesie als BOURLIEUX (1972)

mit Ketamin-Diazepam und hebt die hierbei auftretende bessere viszerale Analgesie hervor. Jedoch scheint das Risiko einer Atemdepression größer zu sein, und er reduziert daher für Tiere in schlechtem Allgemeinzustand die Xylazindosis auf 1 mg/kg KGW. Als Kontraindikation für Ketamin gibt er Operationen am Auge und seinen Adnexen an, da der Corneareflex nicht ausgeschaltet ist und Deformationen an der Cornea auftreten.

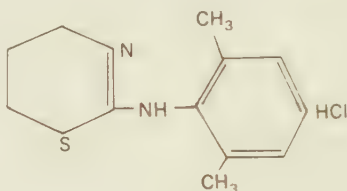
HÖHNE (1974) überschaut eine Zahl von 693 Anwendungen am Hund, wobei er eine Prämedikation mit Triflupromazin (0,2-0,4 ml/kg) oder Prothipendyl (0,5-1,0 ml/kg) und Diazepam (0,4-0,8 ml/kg) als notwendig erachtet. Er beobachtete keine Zwischenfälle und hebt den Vorteil der ungefährlichen Nachinjektion zur Anästhesieverlängerung hervor. Die hierzu verwendete Dosis gibt er mit der Hälfte der Initialdosis an. Die intravenöse Verabreichung sollte wegen einer möglichen Atemdepression nicht zu schnell (> 1 Min.) erfolgen.

BOHN (1974/1975) verwendet 20-30 mg/kg Ketamin i.v. bei kleinen Hunderassen zusammen mit Atropin und verweist auf eine eventuelle nötige Medikation eines Tranquillizers (hier Prothipendyl oder Xylazin) hin, um Erregungszustände zu unterbinden, beziehungsweise eine bessere Relaxation zu erreichen. Am EKG hat er keine unphysiologischen Veränderungen feststellen können.

2. XYLAZIN

a) Chemie

Xylazin (Handelsname Rompun, Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen) gehört chemisch zu der Gruppe der Thiazine. Chemische Formel: 2-(2,6-Xylidino)-5,6-dihydro-4H-1,3-Thiazin-hydrochlorid



Molekulargewicht: 256,8

Es ist leicht löslich in Wasser und Methanol, sehr schwer löslich in Äther und Chloroform, fast unlöslich in Hexan. In den Handel kommt Rompun als 2proz. Lösung und als Trockensubstanz zur Herstellung unterschiedlich konzentrierter Lösungen. Die Lösung kann intramuskulär, subkutan und intravenös verabreicht werden.

b) Pharmakologie

Die Wirkung des Xylazins wurde erstmalig von WIRTH et al. (1965) beschrieben, woran sich weitere Untersuchungen von KRONEBERG et al. (1967) und SAGNER et al. (1968) anschließen. Nach ihren Angaben wirkt Xylazin analgetisch, sedierend und muskeler schlaffend, wobei noch eine sekretionshemmende und eine antihypertensive Komponente hinzukommt.

b₁) Analgesie

Die analgetische Eigenschaft des Xylazins weist tierartliche, individuelle und dosisabhängige Unterschiede auf, wie von SAGNER et al. (1968) an verschiedenen Laboratoriumstieren nachgewiesen wurde. Der Hitzplattentest bei der Maus zeigt eine gleiche analgetische Wirksamkeit wie Morphinum. Diejenige von Phetidin und Chlorpromazin wird jedoch übertroffen. Das gleiche gilt für den Test am Katzenschwanz nach EDDY.

b₂) Muskelrelaxation

Xylazin besitzt eine ausgeprägte zentrale muskelrelaxierende Wirkung, die auf einer Interneuronenblockade beruht (KRONEBERG et al. 1967). Diese relaxierende Komponente ist jedoch unterschiedlich ausgeprägt, so daß sich z.B. Kühe bei einer Dosierung von 30 mg/100 kg KGW meist spontan niederlegen, während das Stehvermögen bei Pferden bei einer Dosierung von 80-90 mg/100 kg KGW noch erhalten ist.

Hunde legen sich bei einer Dosis von 1 mg/kg KGW nieder.

b₃) Sedation

Auch im sedativen Effekt zeigen sich tierartliche Unterschiede.

SAGNER et al. (1968) konnten nachweisen, daß bei kleinen Laboratoriumstieren die sedative Dosis höher lag als die analgetische, während bei Hund, Katze und Affe Xylazin schon in analgetisch wirksamer Dosierung auch sedierend ist. Bei der Kuh und dem Pferd wirkt es zunächst sedierend, und dann erst analgetisch.

Im Elektroenzephalogramm glichen die durch Xylazin bewirkten Veränderungen denen des Morphins (HOFFMEISTER 1968).

b₄) Emetischer Effekt

Bei Hund und Katze tritt in den ersten 15 Minuten nach der Xylazinapplikation häufig ein Brechreiz auf, und zwar sowohl bei gefütterten, als auch bei nüchternen Tieren. Seine Dauer liegt meist unter einer Minute. Während der weiteren Einwirkungszeit des Xylazins ist er dann jedoch nicht mehr beobachtet worden (MAILLARD 1973).

b₅) Kreislaufwirkung

Bei Hund, Katze und Schwein kommt es nach intramuskulärer Injektion zunächst zu einem Blutdruckanstieg, der nach etwa zehn Minuten von einer mäßigen Hypotension abgelöst wird (SAGNER et al. 1968, BEUTELSPACHER 1971). Gleichzeitig sinkt bis zum Zeitpunkt 30 Minuten p.i. die Herzfrequenz bis auf 50 % des Ausgangswertes.

Bei Mensch, Kaninchen, Ratte, Rind und Schaf erfolgt bereits primär ein Blutdruckabfall (SAGNER et al. 1968, MÜLLER 1969, BAUMEISTER 1970, GORANOV et al. 1971). Die Blutgerinnungszeit ist nicht verändert, ebenso die Erythrozyten- und

Leukozytenzahl, der Hämatokrit und die Serumtransaminasen (MAILLARD 1973).

b₆) Wirkung auf die Atmung

Xylazin bewirkt eine Erniedrigung der Atemfrequenz, so daß bei gleichbleibendem Atemzugvolumen das Atemminutenvolumen verringert wird. (BEUTELSPACHER 1971, MAILLARD 1973).

b₇) Körpertemperatur

ROSENBERGER et al. (1968) und BAUMEISTER (1970) registrierten für das Rind einen Temperaturanstieg von 0,1 bis 2,7°C. Für den Hund kommt MAILLARD (1973) zu einem ähnlichen Ergebnis, während BEUTELSPACHER (1971) bei dieser Tierart einen Abfall der Körpertemperatur um 0,5 bis 1,0°C feststellt. Beim Rind ist das Verhalten der Körpertemperatur zudem noch von der Außentemperatur abhängig, so daß es bei niedrigen Außentemperaturen zu einem starken Abfall derselben kommen kann.

b₈) Lokalanästhetischer Effekt

Xylazin besitzt nach KRONBERG et al. (1967) einen lokalanästhetischen Effekt, der mehrfach stärker als der des Prokains ist. Bei der topischen Anwendung einer 0,1 und 0,2proz. Xylazinslösung verliert die Haut nach drei Minuten ihre Sensibilität für 60 respektive 90 Minuten (BEUTELSPACHER 1971).

b₉) Pharmakokinetik

Von DUHM et al. (1969) wurden an Ratten mittels ¹⁵S und ¹⁴C radioaktiv markiertem Xylazin pharmakokinetische Untersuchungen durchgeführt.

Die Ausscheidung erfolgt zu 70 % über die Niere und zu 30 % über Leber-Galle und den Kot. Es sind bisher 20 Metaboliten des Xylazins bekannt. PÜTTER und SAGNER (1973) konnten nach therapeutischer Dosierung von Xylazin bei Kühen dieses in der Milch nicht nachweisen.

b₁₀ Verträglichkeit und Toxizität

In Form der zweiprozentigen Lösung zeigte sich eine sehr gute lokale Verträglichkeit, Lösungen von höheren Konzentrationen als 10% sollen vereinzelt schmerzhafte Irritationen an der Injektionsstelle hervorrufen (Information Bayer AG).

Die LD₅₀ im akuten Toxizitätstest bei der Maus beträgt für Xylazin nach SAGNER et al. (1968):

43 mg/kg nach i.v. Applikation

121 mg/kg nach s.c. Applikation

240 mg/kg nach oraler Applikation

Die chronische Toxizität wurde an Ratten erprobt, wobei an Gruppen von je 10 männlichen und 10 weiblichen Tieren tägliche Mengen von 50 ppm, 100 ppm, 250 ppm und 500 ppm während 32 Wochen verfüttert wurden, Blutbild, Harnbefunde und eine anschließende Sektion ergaben keine Besonderheiten, nur die Gruppe der weiblichen Tiere, die mit 500 ppm gefüttert wurden zeigten eine geringere Gewichtszunahme, als die Kontrolltiere. Beagle-Hunde zeigten nach der Verfütterung von 100 ppm im Futter während 13 Wochen keine Nebenerscheinungen (SAGNER et al. 1968).

c) Klinische Anwendung

Auf Grund seiner drei Wirkungskomponenten Analgesie, Sedation und Muskelrelaxation und seiner guten lokalen und allgemeinen Verträglichkeit wurde Xylazin bisher in vielen Fällen bei den verschiedensten Tierarten angewandt.

c₁) Wiederkäuer

Bei diesen Tierarten ist der erzielte Effekt stark dosisabhängig. Als Standarddosierungen für das Rind werden folgende angegeben:

Dosis I 5 mg/100 kg KGW Effekt: Deutliche Sedation, ausreichend für kleinere Eingriffe

Dosis II 10 mg/100 kg KGW Effekt: Mittelstarke Sedation und geringe Analgesie bei noch teilweise erhaltenem Stehvermögen

Dosis III 20 mg/100 kg KGW Effekt: Starke Sedation, Analgesie und Relaxation, Stehvermögen nicht erhalten

Dosis IV 30 mg/100 kg KGW Effekt: Hierbei ist die Wirkung noch stärker ausgeprägt, als bei der Dosis III, und hält länger an.

Die Anwendung von Xylazin beim Rind hat sich als relativ ungefährlich und einfach erwiesen, jedoch weisen AHLERS, FRERKING und TREU (1968), ebenso wie ROSENBERGER et al. (1968) auf die Möglichkeit einer Frühgeburt bei Anwendung im letzten Trächtigkeitsmonat hin.

STAUB (1971) gibt für das Schaf 0,3 mg/kg KGW als optimale Dosis an und empfiehlt zum Nachdosieren die Hälfte der Initialdosis. Die Wirkungsdauer lag bei 45 Minuten.

c₂) Schwein

SAGNER und Mitarbeiter (1968) berichten über die Anwendung an 39 Schweinen und stellten eine im Gegensatz zu anderen Tieren geringere Empfindlichkeit fest. Ein deutlicher sedativer Effekt trat erst nach einer Dosierung von 20-25 mg/kg KGW ein, wobei die Analgesie noch ungenügend war. SOBESTIANSKY (1972) untersuchte bei dieser Tierart Xylazin allein und in Kombination mit Ketamin, Azaperon oder Propionylpromazin, kommt aber in keinem Fall zu einem befriedigenden Ergebnis, da sich häufig Erregungszustände und paradoxe Reaktionen einstellen.

c₃) Pferd

SAGNER et al. (1968) führten die ersten orientierenden Untersuchungen an dieser Tierart durch. KELLER und MÜLLER (1968) und KELLER (1969 und 1972) überschauen bis 1972 eine Zahl von 1017 Sedationen. Hierzu wurden im Mittel 0,9 mg/kg KGW i.v. gegeben, wobei in 82,3% der Fälle eine starke, in 17,2% eine nur mäßige, aber ausreichende Sedation beobachtet wurde. In 0,5% war sie genügend. Hervorgehoben wird der rasche Wirkungseintritt und die kurze Nachwirkzeit. Die Sedation hält meist 40 bis 60 Minuten an, während derer Laryngoskopien, Luftsackspülungen, Röntgenuntersuchungen, Wund- und Zahnbehandlungen und mit Hilfe einer Lokalanästhesie auch Operationen am stehenden Pferd vorgenommen wurden. Es wird auf die Möglichkeit der Kombination mit Polamivet (10,0 ml) hingewiesen, wobei sich dann die Xylazinmenge auf 0,4-0,5 mg/kg KGW reduzieren läßt. Zu ähnlichen Ergebnissen

kommen auch TRONKE und Vocke (1970) und führen noch die Anwendung von Xylazin als Prämedikation zur Chloralhydrat-, Thiogenal- und Thiogenal-Gujakolglyzerin-äthernarkose des Pferdes an. Von EHMKE und BÖHM (1971) wird Xylazin als Prämedikation für Operationen in Epiduralanästhesie verwandt, und sie ziehen dieses der Kombination von Propionylpromazin und Polamivet vor, da die Standfestigkeit der Tiere besser sei. HALL (1971) empfiehlt, Xylazin beim Pferd nur intramuskulär zu geben, und zwar in einer Dosierung von 2-3 mg/kg KGW, da bei einer intravenösen Injektion von 0,5-1,0 mg/kg KGW Xylazin eine Bradykardie mit einer Verminderung der Herzauswurfleistung hervorgerufen wird.

FRITSCH (1972) weist darauf hin, daß es bei alleiniger Verwendung von Xylazin unter Umständen zu einem Durchbrechen der Sedation kommen kann, so daß er dessen Verwendung nur in Kombination mit einem Analgetikum (Polamivet 4 ml/100 kg KGW) empfiehlt. Nach BREUER (1972) ergibt die Kombination von Propionylpromazin-Polamivet mit Xylazin besonders gute Ergebnisse in Bezug auf Sedation und Analgesie, bei erhaltenem Stehvermögen.

c₄) Katze

Über die Anwendung von Xylazin bei der Katze berichten MÜLLER et al. (1969), ARBEITER et al. (1972), ARTMEIER (1972) und FRITSCH und NAGEL (1975). Sie beschreiben eine gute Sedation, die zwar zur Untersuchung und Anfertigung von Röntgenaufnahmen ausreiche, bei nur schwacher Analgesie zur Durchführung von Operationen aber durch eine Lokalanaesthesie oder Allgemeinnarkose ergänzt werden mußte. Als mittlere Dosierungswerte ergaben sich 2-3 mg/kg KGW i.m. Übereinstimmend wird auf die Möglichkeit des Erbrechens in der Einschlafphase hingewiesen. Durch die Einführung des Ketamins in die Katzennarkose ergab sich jedoch in Kombination mit Xylazin eine für diese Tierart sehr gute Form der Schmerzausschaltung. (Siehe Literaturangaben zu Ketamin.)

c₅) Hund

Bei dieser Tierart kam Xylazin bisher in Dosierungen von 1-3 mg/kg KGW (ARTMEIER 1972) zur Anwendung. ARBEITER (1972) steigerte die Dosis bis auf 5 mg/kg KGW, wobei er es mit Polamivet (0,2 ml/kg KGW) kombinierte. Bei ARBEITER (1972)

erwies sich bei insgesamt 644 Fällen die Analgesie in 75 % der Fälle als ausreichend, während bei den restlichen 25 % eine weitergehende Medikation mit Lokalanästhetika oder Allgemeinanaesthetie erfolgen mußte. Es handelte sich hierbei um gynäkologische Operationen oder um operative Geburtshilfe.

Auch MOYE et al. (1973) bezeichnen die Wirkung des Xylazins in alleiniger Anwendung (0,5-2,0 mg/kg KGW) als nur ausreichend für kleinere Manipulationen. Sie empfehlen daher die Kombination mit Surital, Methohexital, Pentobarbital, Fluothan oder Lokalanästhetika, wodurch eine starke Reduzierung der Menge dieser Substanzen erreicht werden konnte. Wurde bei Operationen mit Elektrokauterisation Xylazin alleine angewandt, so reagierten die Tiere sehr heftig auf diese elektrische Reizung. Ferner wird auf die Indikation des Xylazins als Emetikum hingewiesen.

Weitere klinische Untersuchungen über die Xylazinanwendung beim Hund liegen in den Arbeiten von MAILLARD (1973), SCHMITKE und KELCH (1974) vor.

Als Antidot gegen die Wirkung des Xylazins gibt ARTMEIER (1972) die Anwendung von Pervitin in einer Dosierung von 0,45 mg/kg KGW an.

c₆) Zoo- und Wildtiere

BAUDITZ (1972) gibt in einem Übersichtsreferat Dosierungsvorschläge von Xylazin für eine Reihe von Wildtieren an. Das Präparat ist für die Immobilisation von Wildwiederkäuern besonders geeignet, da es, zwar in tierartlich unterschiedlicher Ausprägung, neben der sedativen und analgetischen auch noch eine ausgeprägte zentral relaxierende Komponente besitzt. Durch die Verwendung der Trockensubstanz mit Lösungsmittel lassen sich auch höher konzentrierte Lösungen herstellen, so daß Xylazin auch gut zur Verwendung in Narkosegewehren oder Blasrohren, deren Projektilspritzen nur ein begrenztes Volumen zulassen, geeignet ist.

Ähnliche Berichte zur Wildtierimmobilisation mit Xylazin liegen auch von anderen Autoren (HATLAPA und FRITSCH 1974, KLÖPPEL 1975) vor, wobei auch hier eindeutig ein Trend zur Kombination mit Ketamin oder Etorphine zu erkennen ist.

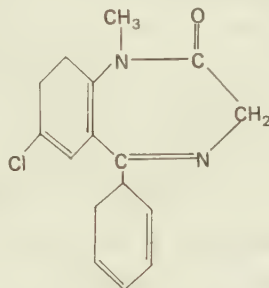
3. DIAZEPAM

a) Chemie

Diazepam ist ein in der Humanmedizin oft verwendetes Psychopharmakon, das sich durch eine besonders gute Verträglichkeit auszeichnet.

Es gehört mit anderen Substanzen, z.B. Chlordiazepoxid, Lorazepam und Oxacepam zu der Gruppe der Benzodiazepine, die durch STERNBACH und REEDER 1961 erstmalig synthetisiert wurden.

Chemische Formel:



In den Handel kommt es als Valium (R. Hoffmann La Roche), und zwar als Tabletten mit 2, 5 und 10 mg Wirksubstanz, als Suppositorien mit 5 und 10 mg Wirksubstanz, als Sirup mit 2 mg Wirksubstanz je 5 ml und als Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 1 ml.

b) Pharmakologie

Die grundlegenden pharmakologischen Untersuchungen über Diazepam erfolgten von RANDALL et al. (1961 und 1963).

b.) Wirkung auf das ZNS

Diazepam besitzt in niedrigen Dosierungen sedierende, antikonvulsive und relaxierende Eigenschaften, die bei Steigerung der Dosis zu Hypnose und Ataxie führen. Sein Wirkungsort ist zunächst das limbische System, insbesondere das Hippocampus und bei Dosiserhöhung zusätzlich der Cortex.

Die dosisabhängige Wirkung konnte durch Implantation von Hirnelektroden bei Katzen festgelegt werden. Bei der Dosis 0,5 mg/kg KGW zeigte sich im EEG eine Verminderung der spontanen elektrischen Aktivität im Hippocampus. Bei 1,0 mg/kg KGW waren die Tiere sediert, und im EEG traten langsame Wellen im Hippocampus auf, die bei 5,0 mg/kg KGW auch im Cortex registriert wurden. Dezerebriert man Katzen durch Ligatur der Hirngefäße, so entsteht durch den Fortfall der kortikalen Hemmung des retikulo-spinalen Systemes ein starker Rigor, der durch Diazepam in einer Dosierung von 1 mg/kg KGW i.v. gelöst werden kann. Die muskelrelaxierende Wirkung beruht demnach auf einer Hemmung der spinalen Reflexe. Hierzu führten POLC et al. (1974) weitgehende Versuche durch, indem sie bei dezerebrierten Katzen an den dorsalen und vertebralen lumbosacralen Nervenwurzeln Neurogramme registrierten und im Lumbosacralmark die Konzentration der Gammaaminobuttersäure bestimmten. Hieraus gaben sich folgende Konsequenzen:

1. Diazepam beeinflusst verschiedene Aktivitäten des Rückenmarkes.
2. Normale Spiegel von Gammaaminobuttersäure scheinen eine Voraussetzung zu sein für den verstärkenden Effekt des Diazepam auf praesynaptische Hemmungen im Rückenmark.
3. Diazepam greift entweder in den Metabolismus der Gammaaminobuttersäure ein oder verändert ihre Verfügbarkeit.

Der Flexorreflex der mit Chloralose narkotisierten Katze wird durch 0,4 mg Diazepam/kg KGW aufgehoben.

b₂) Kardiovaskuläre und Respiratorische Wirkung

Am Hund in einer Pentobarbital Basisnarkose verursachten i.v.-Injektionen von 1-8 mg/kg KGW Diazepam nur flüchtige Blutdrucksenkungen.

Bei einer Gesamtdosis von 15 mg/kg KGW kam es zu einem Blutdruckabfall von 24 mm Hg für 3 Stunden. Die Herzfrequenz sank von durchschnittlich 158 auf 111/Min. ab.

Injektionen von 0,5-4,0 mg/kg zeigten bei der Katze keine wesentlichen Kreislaufveränderungen.

Ebenso erfolgte keine deutliche Beeinflussung der durch Adrenalin, Acetylcholin, Serotonin, Carotisverschluß und Vagusstimulation hervorgerufenen Blutdruckeffekte.

Die Atmungsparameter wurden nicht signifikant verändert.

b₃) Pharmakokinetik

Durch Messungen der Radioaktivitäten von tritiummarkiertem Valium ergab sich nach oraler Verabreichung von 10 mg beim Menschen ein maximaler Blutspiegel von 0,08 µg/ml. Der Konzentrationsabfall im Blut erfolgt in zwei Stufen. Die erste mit einer Halbwertszeit von 7 · 10 Stunden, die zweite mit einer Halbwertszeit von drei Tagen. Im ersten Fall handelt es sich hauptsächlich um unverändertes Diazepam, während in der zweiten Stufe mehr Abbauprodukte nachgewiesen werden.

Die Ausscheidung erfolgt zu 90 % im Urin und zu 10 % über den Fäces.

b₄) Verträglichkeit

Diazepam zeichnet sich durch eine große Verträglichkeit und therapeutische Breite aus. Es konnte bei der Ratte, dem Kaninchen, Hund und Affen keine spezifisch toxische Wirkung nachgewiesen werden.

Ratten vertrugen Dosen von 20-320 mg/kg KGW, die während 6 Monaten ohne wesentliche Nebenerscheinungen. Nur der Appetit war etwas gesteigert. Auch traten weder Störungen der Trächtigkeit und Geburt, noch Mißbildungen an den Jungtieren auf.

Bei Hunden, die ein halbes Jahr lang 10-40 mg/kg KGW Diazepam ins Futter gemischt erhielten, konnten keine signifikanten Veränderungen von Körpergewicht, Blutwerten, der Leberfunktion und der Niere festgestellt werden.

c) Klinische Anwendung von Diazepam

In der Humanmedizin wird Diazepam hauptsächlich als Psychopharmakon eingesetzt, da es in therapeutischer Dosierung zwar emotionell hemmend wirkt, aber noch nicht zu einer Somnolenz führt (PÖLDINGER 1963). Die behandelten Patienten machen keinen gedämpften Eindruck. Hierin besteht ein großer Unterschied zu den Neuroleptika der Phenothiazinreihe, die auch immer stark sedierend wirken, so daß sich unter Diazepam-Medikation auch eine Arbeitstherapie durchführen läßt.

Einige Indikationen für die Anwendung beim Menschen sind: paranoidhalluzinatorische Erscheinungen, Zwangsideen, Zwangshandlungen schizophrener Ursprungs, motorische Erregungszustände u.a.m. (PÖLDINGER 1963).

In der Anästhesiologie wird Diazepam zur psychischen Beruhigung der Patienten vor

Operationen verwandt und in Kombination mit Ketamin als sogenannte Tranquanalgesie (HÜBNER 1974) verabreicht.

Die Verwendung von Diazepam in der Veterinärmedizin beschränkt sich auf dem "psychiatrischen" Sektor auf die Behandlung des Status epilepticus (ACERILL 1970) und des Schottenkrampfes (MEYERS et al. 1969).

AVERILL (1970) konnte bei 12 und 14 Hunden den akuten Status epilepticus durch eine einmalige intravenöse Injektion von 5 mg Diazepam unterbrechen, so daß die Tiere untersucht und ein EEG aufgenommen werden konnte. In einem Fall brachte erst eine zweite Injektion von weiteren 5 mg den gewünschten Effekt, ein zweiter Hund erhielt zusätzlich Barbiturate zur Beruhigung.

AVERILL (1970) sieht im Diazepam ein sicheres und zuverlässig wirkendes Mittel zur Behandlung des Status epilepticus beim Hund. MEYERS et al. (1969) benutzte Diazepam in einer Dosierung von 0,5-1,5 mg/kg KGW i.m. zur Unterbrechung des Schottenkrampfes bei 6 Terriern.

Wurde Valium in einer anfallsfreien Zeit gegeben, so konnte durch Erregung oder Amphetamin eine Hyperkinese nicht ausgelöst werden. Die Tiere vertrugen eine einmonatige Medikation ohne sichtbare Nebenwirkungen. Einen festen Platz konnte Diazepam in der Tieranästhesie bisher nicht behaupten, da hier die Neuroplegika der Phenthiazinreihe bevorzugt werden. Anfängliche Berichte liegen vor von BRAND (1964), SCHAAF (1966), SOLIMANN et al. (1966) und BRAND et al. (1967).

BRAND (1964) und BRAND et al. (1967) berichten über die Kombination von Diazepam mit Methadon in Anwendung beim Hund. Die Dosierung betrug 0,5-4,0 mg/kg KGW Diazepam und 0,5-4,0 mg/kg KGW Polamivet (Hoechst) in einer Mischspritze intravenös während 1-2 Minuten injiziert. Bei zu großer Injektionsgeschwindigkeit kann es zu Atemstillständen von 1-2 Minuten Dauer kommen. Bei 382 von 706 Hunden kam es zu einem vollen chirurgischen Toleranzstadium mit guter Relaxation, 164 Hunde zeigten leichte Muskelzuckungen und Lautäußerungen, konnten aber ohne weitere Medikation operiert werden. Bei 160 Tieren war die Narkosetiefe zu gering, so daß eine Vertiefung durch Inhalationsnarkose, Barbiturate oder lokale Analgesie erfolgen mußte. Durch eine Steigerung der Diazepam-Methadondosis konnte nicht immer eine Vertiefung der Narkose erreicht werden.

Bei 30 Hunden, vorwiegend sehr aufgeregten Tieren, traten Exzitationen ohne Nachwirkungen auf. Bei einem operationstfähigen Zustand von etwa einer Stunde dauerte

der Nachschlaf - dosisabhängig - 3-6 Stunden. Narkosebedingte Todesfälle traten nicht auf.

SOLIMANN et al. (1966) benutzten Diazepam (0,5 mg/kg KGW i.m.) zur Prämedikation 5 Minuten vor Einleitung einer Baytinalnarkose des Hundes. Diazepam half die Barbituratmenge zu reduzieren, ohne selber klinisch sichtbare Nebenwirkungen zu haben. Sie weisen auf einen möglichen Temperaturabfall von 1-2°C hin, der aber auch bei der Verwendung anderer Neuroleptika zur Narkoseprämedikation zu verzeichnen sei.

SCHAAF (1966) verglich einige Beruhigungsmittel beim Hund nach oraler Verabreichung, mit dem Ziel, eine für das Anlegen von Verbänden ausreichende Sedation zu erreichen und das Abreißen der Verbände zu verhindern. Diazepam (Dosierung nicht angegeben) erschien ihm für diesen Zweck nicht geeignet, ebenso wie Triflupromazin (5 mg/kg KGW) und Chlordiazepoxid (20 mg/kg KGW).

Erst mit der Einführung des Ketamins in die Tiermedizin erfolgte eine breitere Anwendung von Diazepam beim Tier, da es in der Lage ist, die durch Ketamin induzierte Konvulsion und den erhöhten Muskeltonus zu unterdrücken (Literatur siehe Ketamin).

C EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die eigenen Untersuchungen erstreckten sich auf die Vorversuche zur Untersuchung der Eigenschaften von Ketamin und das Auffinden einer geeigneten Prämedikation, sowie auf die Hauptversuche, die sich auf die Messung der Veränderungen der Atmungs- und Kreislaufparameter unter dieser Kombination und die klinische Erprobung bezogen.

1. Material und Methode

a) Material

Für die experimentellen Untersuchungen standen 7 Beagle-Hunde zur ständigen Verfügung, sowie vereinzelt auch Tiere anderer Rassen. Zwischen 2 Narkosen an ein und demselben Hund lag mindestens ein Zeitraum von 3 Wochen. Die klinische Erprobung erfolgte an Patienten der chirurgischen Universitätstierklinik München.

b) Methodik

b₁) Substanzen

Für die Versuche standen die Substanzen in folgenden Aufbereitungen zur Verfügung:

- 1.) Ketamin: als wäßrige Lösung in den beiden Konzentrationen:
50 mg/ml (Ketanest)
100 mg/ml (Vetalar)
- 2.) Xylazin: als 2proz. wäßrige Lösung (Rompun)
- 3.) Diazepam: als ölige Lösung mit 5 mg/ml (Valium 10)

b₂) Applikationsarten

Ketanest wurde entweder intramuskulär oder subkutan injiziert. Die Injektion von Valium erfolgte intramuskulär.

Rompun wurde nur subkutan verabreicht.

b₃) Feststellung der Atmungsparameter

Messung des Atemminutenvolumens und der Atemfrequenz

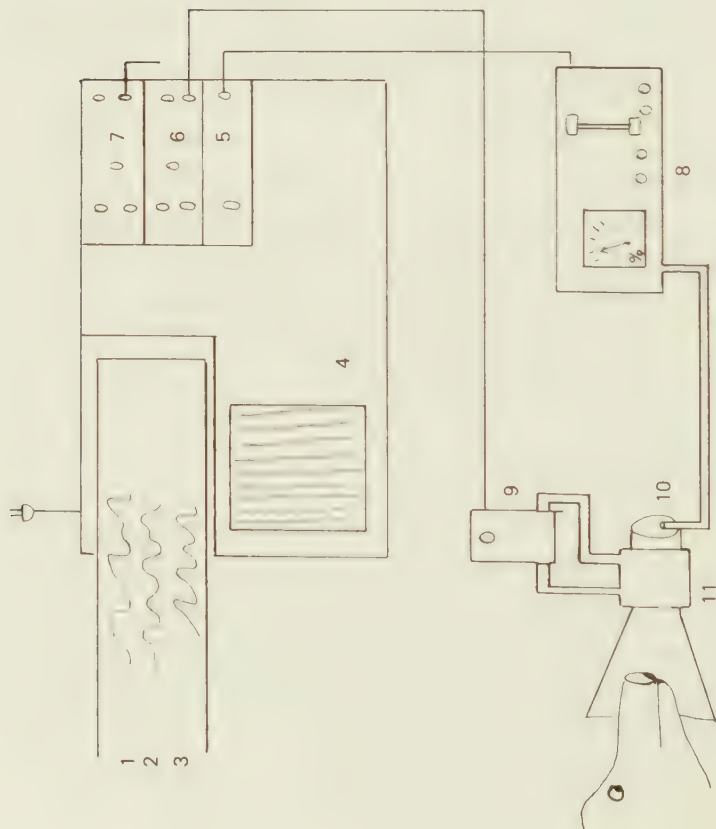
Das Atemminutenvolumen (AMV) und die Atemfrequenz wurden pneumotachographisch mit einem Staurohr nach FLEISCH (1925) und einer HAHNSCHEN Druckkammer als Meßwandler bestimmt (siehe Abb. 2, Seite 30).

Das Staurohr war mit einer Narkosemaske fest verbunden, so daß auch Messungen am wachen Hund durchgeführt werden konnten.

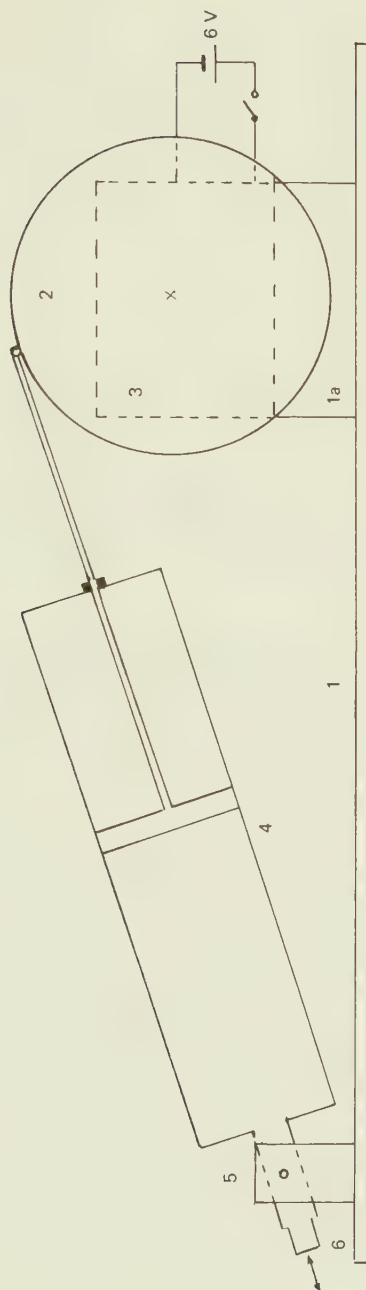
Der am Staurohr auftretende Differenzdruck, dessen Größe ein Maß für die Strömungsgeschwindigkeit der Atemluft ist, wird durch einen Differenzdruckwandler nach HAHN (1962) in eine elektrische Größe umgewandelt. Dieses HAHNSCHE Element ist Teil einer Meßbrücke, deren Brückenspannung von einem Trägerfrequenzverstärker (TV 540 Fa. SCHWARZER, München) verstärkt und über einen Hauptverstärker von einem Schreibsystem (PEE 4 Fa. SCHWARZER) registriert wird. Auf dem Registrierpapier entsteht eine je nach Atmung mehr oder weniger sinusförmige Kurve (Pneumotachogramm), wobei der Flächeninhalt unter dieser Kurve ein direktes Maß für das jeweilige Atemzugvolumen ist. Durch einen elektronischen, zeitkonstanten Integrator wird der Gesamtflächeninhalt des Pneumotachogrammes über der Integrationszeit (hier 10 sec.) errechnet und als Rückholstrecke der sägezahnförmigen Integratorkurve dargestellt. Das Problem der Eichung der Gesamteinheit wurde von TAEGER (1967), WURSTER (1969) und OEPPERT (1973) mit Hilfe einer konstanten Luftströmung aus einer Druckflasche und einem Flowmeter gelöst. Da diese Methode eine komplizierte Rechnung erfordert und etwas umständlich ist, baute ich in Anlehnung an HERZOG und NORLANDER (1966) eine Pumpe, mit der die Eichung schnell und problemlos vorgenommen werden konnte.

Baubeschreibung: Die Pumpe besteht aus einer genau kalibrierten Plastikinjektionsspritze von 250 ml Inhalt und wird von einem Auto-Scheibenwischermotor mit Endabschaltung angetrieben. Sie ist mit dem Motor auf einem Brett montiert und in einem Drehpunkt beweglich gelagert. Die Verbindung zwischen Kolbenstange und Motorachse erfolgt über eine Exzentrerscheibe, an der die Kolbenstange in verschiedenen Punkten befestigt werden kann, so daß sich eine unterschiedliche Hublänge, und damit ein unterschiedliches Hubvolumen vorher einstellen läßt. Durch die eingebaute Endabschaltung kann der Motor durch einen kurzen Tastendruck für genau eine Umdrehung eingeschaltet werden, so daß ein immer gleichgroßes, genau definiertes Hubvolumen zur Eichung

Abb.2 Versuchsaufbau für Atemmessungen



- 1) Integratorkurve
- 2) Pneumotachogramm
- 3) CO₂-Kurve
- 4) Physioscript PEE 4
- 5) Vorverstärker LE 490
- 6) Vorverstärker TV 540
- 7) Vorverstärker MJ 691
- 8) URAS
- 9) Hahnischer Differenzdruckwandler
- 10) Absaugstelle für CO₂-Messung
- 11) Fleisch-Rohr mit Narkosemaske



- 1) Grundplatte mit Sockel (1a)
- 2) Exzentrzscheibe
- 3) Elektromotor
- 4) Plastikspritze (250 ccm)
- 5) Lager für Spritze mit Drehpunkt
- 6) Schlauchanschluß für Fleisch-Rohr

Abb. 3 Pumpe zur Eichung der Pneumatographieinheit

benutzt werden kann, welches für meine Zwecke 250 ml betrug, das Gesamteichvolumen also 500 ml groß war (siehe Abb. 3, S. 31).

Da der Integrator über einen Zeitraum von 10 sec. integrierte, wurden bei den Messungen jeweils 6 Integrationszeiträume berücksichtigt, und ihre einzelnen Volumina addiert, so daß die Hälfte dieses Gesamtwertes das AMV ergab, das als die Hälfte der in einer Minute ein- und ausgeatmeten Luftmenge definiert ist.

Neben der Messung der AMV wurde aus dem Pneumotachogramm noch die jeweilige Atemfrequenz durch einfaches Auszählen der Kurvenpeaks bestimmt.

Bestimmung der endexpiratorischen CO_2 -Konzentration

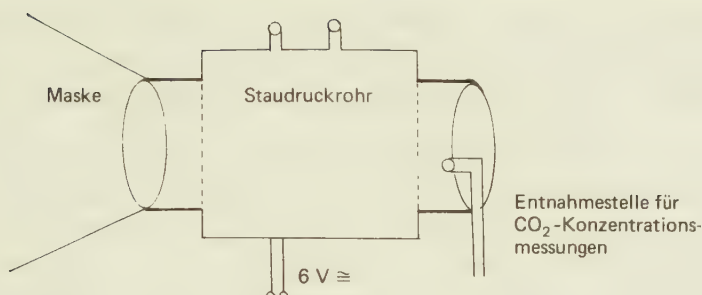
Neben der Bestimmung der Ventilationsgrößen AMV und Atemfrequenz läßt auch die Überprüfung der in der Ausatemphase eliminierten Menge an CO_2 Rückschlüsse auf die Qualität der alveolären Ventilation zu. Interessant ist hierfür die in der letzten ausgeatmeten Luft bestimmte CO_2 -Menge, die sogenannte endexpiratorische CO_2 -Konzentration.

Diese wurde mit Hilfe des Ultrarotabsorptionsschreibers nach LUFT (1943) bestimmt. Der In- und Expirationsluft wird hierbei kontinuierlich eine bestimmte in ihrer Größe vorher einstellbare Luftmenge entnommen und mit Hilfe der Absorption ultraroter Strahlen ohne spektrale Zerlegung analysiert. Eine detaillierte Funktionsbeschreibung liegt bei GÖPFERT und FREI (1954) vor. Ich benutzte zu meinen Messungen den URAS der Firma HARTMANN und BRAUN, Frankfurt.

Eine gewisse Schwierigkeit ergab sich in der Anordnung der Stelle zur Probeentnahme, da sie gleichzeitig mit der Pneumotachographie erfolgen sollte.

Es wurde zunächst versucht, die Entnahmestelle innerhalb der Maske anzubringen und das entzogene Luftvolumen nach Passage des URAS wieder in die Maske zurückzuführen, um die Pneumotachographie nicht zu beeinflussen. Jedoch erwies sich diese Möglichkeit als unzureichend, da hierbei der artifizielle Totraum wesentlich vergrößert wurde. Daher erfolgte die Probeentnahme außerhalb der Maske, direkt vor dem Fleisch-Rohr (siehe Skizze).

Diese Entnahmestelle ergab jedoch offensichtlich durch Frischluftbeimengungen zu niedrige CO_2 Konzentrationen, sie ließ aber noch narkosebedingte Veränderungen erkennen.



Durch Vergleich des Eichpneumotachogrammes bei ein- und ausgeschalteter Absaugpumpe des URAS ergab sich bei einer Absaugmenge von 1,5 l/Min. keine Beeinflussung der Meßwerte.

Die jeweiligen CO_2 -Werte wurden kontinuierlich auf demselben Papierstreifen registriert, auf dem auch das Pneumotachogramm lief, so daß ein direkter Vergleich zwischen Atemfrequenz, Atemtiefe und CO_2 -Konzentration möglich war.

b₄) Feststellung der Kreislaufparameter

In den Vorversuchen erfolgte eine einfache Auszählung der Pulsfrequenzen der Arteria femoralis, wobei hier auch gleichzeitig die Pulsqualität festgestellt wurde.

Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung wurde nicht invasiv, sondern unblutig nach der Methode RIVA-ROCCI modifiziert von BRECHT und BOUCKE (1952) an der Arteria coccygica vorgenommen. Das Verfahren wurde bereits von TAEGER (1967), WURSTER (1969) und OEPPERT (1973) beschrieben und bestand in einer Kompression der Arteria coccygica durch eine Druckmanschette und einer distal der Manschette erfolgten Pulsaufzeichnung. Als Kriterium des systolischen Blutdruckes, und nur dieser kann bei dieser Versuchsanordnung gemessen werden, gilt das Verschwinden des Pulses der Arteria coccygica distal der Manschette bei steigendem Druck, bzw. das Wiederauftreten des Pulses bei fallendem Manschettendruck. Die Pulsaufnahme erfolgt mittels eines hochempfindlichen Kondensatormikrophones nach BRECHT und BROUCKE (1952) mit einer Kapazität von 40 000 pF, bei dem eine Kompression von 1μ eine Spannungsänderung von 1 mV auslöst. Von einer 90 V Anodenbatterie wird mit Hilfe eines Vor-

schaltgerätes eine Spannung an den Kondensator angelegt, und die durch Kompression auftretende Spannungsdifferenz über einen Koppelkondensator an das Gitter der Eingangs- röhre eines Wechsellspannungsverstärkers, z.B. eines EKG-Verstärkers, geleitet.

Mit Hilfe eines geeigneten Schreibers oder Oszilloscopes kann der Puls auch graphisch dargestellt werden. Ich verwandte hierzu einen Physiopolygraphen PEE 4 der Firma SCHWARZER München, mit dem EKG-Verstärkereinschub EC 592 als Vorverstärker (Abb. 4, Seite 35). Der Manschettendruck wird von einer elektrisch arbeitenden Membranpumpe (Hersteller: ERKA) ausgebaut. Um den Meßvorgang zu automatisieren, entwickelte ich ein pneumatisch-elektrisch arbeitendes Steuergerät für die Membranpumpe (Abb. 5, 36).

Beschreibung des Steuergerätes: Die Pumpe P baut in dem Drucksystem einen Druck auf, wobei die Druckanstiegsgeschwindigkeit über das Regelventil RV I steuerbar ist. Das Ein- bzw. Ausschalten der Pumpe erfolgt druckabhängig über einen Membrandruckschalter Typ: Barksduale-Dualschalter B2S und einen Stromwechselschalter. Ist der obere (vorher wählbare) Druckpunkt erreicht, so schaltet die Pumpe ab, und gleichzeitig öffnet sich das Magnetventil MV Typ: Bürkert No. 211-A-0,3, so daß über das Auslaßventil RV II ein Druckabfall erfolgen kann. Die Geschwindigkeit des Druckabfalles ist also regelbar und damit auch die Zeitdauer des Meßvorganges.

Ist der untere Druckpunkt erreicht, dann schaltet der Membranschalter über das Relais SR die Pumpe wieder ein. Gleichzeitig schließt das Magnetventil MV und in der Manschette wird wieder ein Druck aufgebaut. Es lassen sich somit Blutdruckmessungen sowohl bei steigendem als auch bei fallendem Manschettendruck durchführen.

Durch eine entsprechende Dimensionierung der Pumpe ist es gelungen, einen in dem wichtigen Druckbereich von 100-200 mm Hg nahezu linearen Druckanstieg zu erreichen. Die Druckanzeige erfolgt durch ein Membranmanometer (Hersteller: ERKA). Da der Druckschalter nur eine geringere Hysterese besitzt, und somit eingestellter Schaltschalt- punkt und Rückschaltwert eng beieinander liegen, mußte noch zur Verhinderung von Schaltsalven ein Druckausgleichsgefäß eingebaut werden, um das Volumen des Drucksystems zu vergrößern. Es wurde hierzu ein Plastikbehälter von 250 ccm Fassungsvermögen verwendet. Über eine SCHWARZER Druckkammer und den Trägerfrequenzverstärker TV 540 der Fa. SCHWARZER werden die Druckveränderungen im System auf einen Schreiber (SCHWARZER Physioscript PEE 4) graphisch dargestellt und auf einen zweiten Kanal des Pulsoszillogrammes geschrieben, so daß der Blutdruckverlauf während der Narkose über eine längere Zeit auf einem Registrierpapier festge-

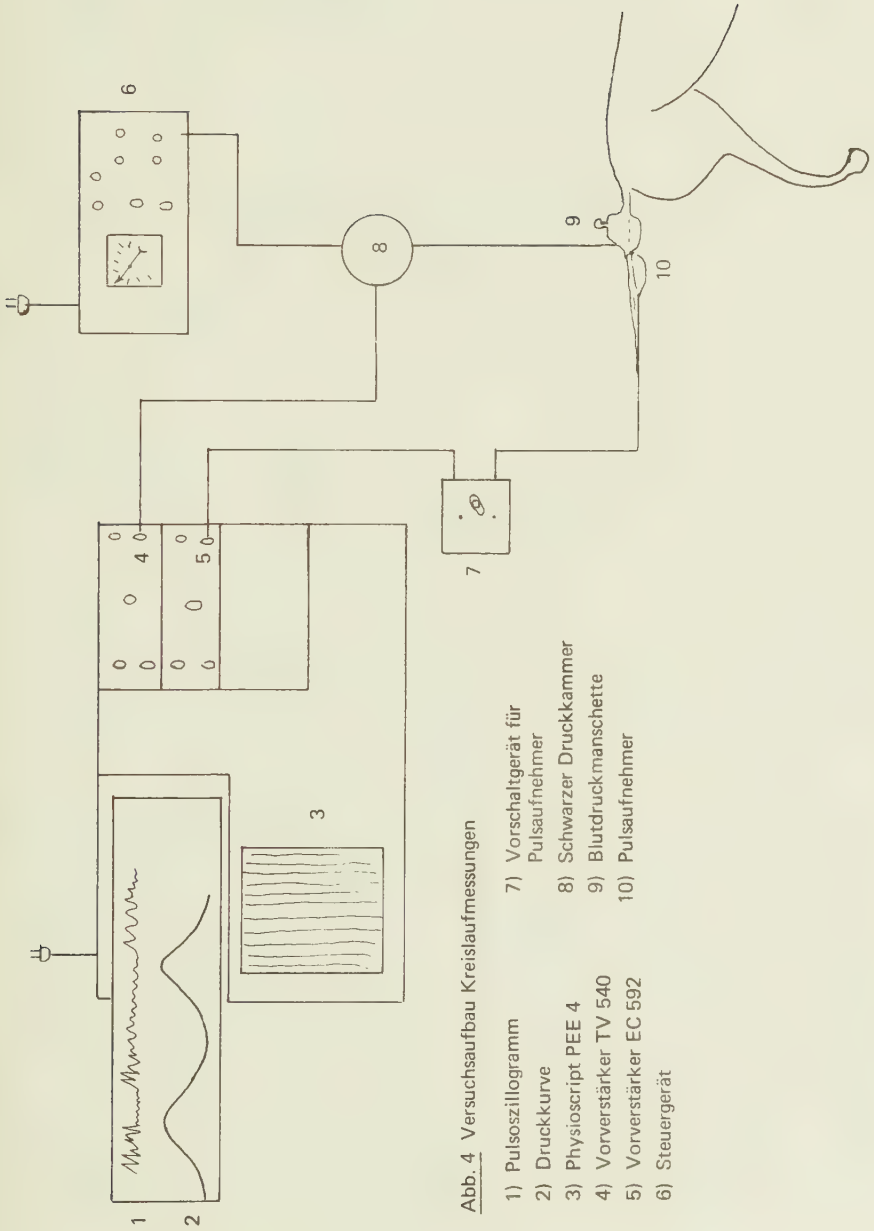


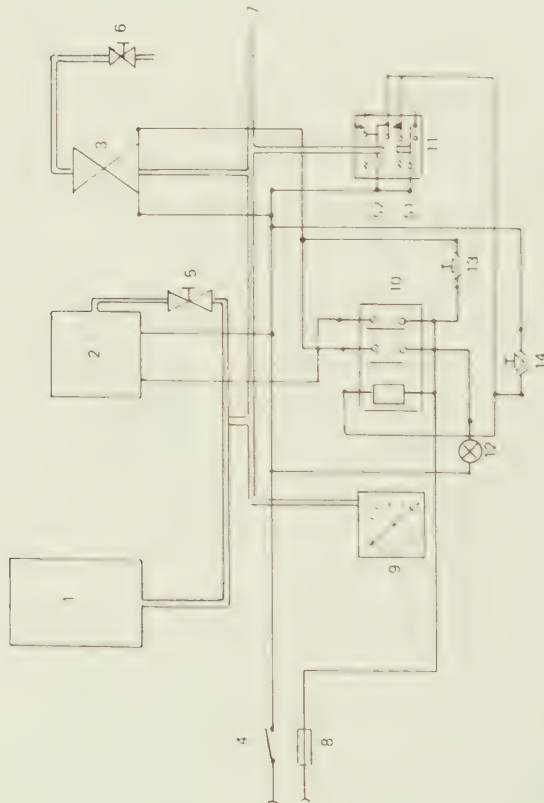
Abb. 4 Versuchsaufbau Kreislaufmessungen

- | | |
|-------------------------|------------------------------------|
| 1) Pulsozillogramm | 7) Umschaltgerät für
Pulsnehmer |
| 2) Druckkurve | 8) Schwarzer Druckkammer |
| 3) Physioscript PEE 4 | 9) Blutdruckmanschette |
| 4) Vorverstärker TV 540 | 10) Pulsnehmer |
| 5) Vorverstärker EC 592 | |
| 6) Steuergerät | |

halten werden kann. Den prinzipiellen Aufbau dieser Anlage zeigt Abb. 4. Aus Abb. 5 ist der Schaltplan des Drucksteuergerätes ersichtlich, wobei die doppelt gezogenen Linien das Drucksystem, die einfach gezogenen die elektrischen Verbindungen darstellen.

Abb. 5 Schaltplan Steuergerät

- 1) Druckausgleichsbehälter
- 2) elektrische Pumpe
- 3) Magnetventil MV
- 4) Netzschalter
- 5) Regelventil RV I
- 6) Regelventil RV II
- 7) Anschluß für Blutdruckmanschette
- 8) Sicherung
- 9) Manometer
- 10) Stromstoßrelais
- 11) Membran-Druckschalter
- 12) Kontrolllampe
- 13) Taster T I
- 14) Taster T II



2. ERGEBNISSE VORVERSUCHE

a) Ketamin in alleiniger Anwendung

Um das Wirkungsbild des Ketamins in alleiniger Anwendung beim Hunde kennenzulernen, wurden 6 Gruppen von jeweils 5 Tieren gebildet und Ketamin in folgenden Dosierungen intramuskulär appliziert:

5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg und 30 mg/kg KGW.

Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 1 (Seite 38), wobei hierbei die Mittelwerte angegeben sind.

Das charakteristische Erscheinungsbild einer Ketaminanalgesie, wie es sich in nur unterschiedlicher Stärke und Dauer bei allen diesen Versuchen darstellte, sei hier kurz beschrieben.

In etwa 50 % der Fälle ist die intramuskuläre Injektion schmerzhaft. Der beginnende Wirkungseintritt nach etwa 1.5-2 Minuten p.i. ist an einer Unruhe zu erkennen, die das Tier erfaßt. Es läuft suchend und schnüffelnd umher und ist noch in der Lage, Gegenständen auszuweichen. Zu diesem Zeitpunkt beginnt auch ein vermehrter Speichelfluß. Nach etwa 2.5-3 Minuten wird der Gang in der Hinterhand schwankend und ataktisch bis die Tiere meist unvermittelt auf die Seite fallen. Hierbei ist charakteristisch, daß der Muskeltonus allgemein erhöht ist, insbesondere an der langen Rücken- und Gliedermuskulatur. Dieser Zustand wird als Katalepsie bezeichnet. Folgende Reflexe sind während der Seitenlage vorhanden: Lidreflex, Corneareflex, Zwischenzehenreflex (ZZR) vorne und hinten und Schluckreflex.

Mittels der Nadelstichprobe an verschiedenen Körpergegenden ist kein vollständiges Verschwinden der Hautsensibilität festzustellen. In einigen Fällen traten in der Einleitungsphase und zwar kurz nach Einnahme der Seitenlage Konvulsionen von 3 bis maximal 30 Sekunden-Dauer auf. Sie sind charakterisiert durch wildes Schnappen mit dem Fang, Kontraktionen der Rückenmuskulatur und schnelles Bewegen aller Gliedmaßen. Während dieser Konvulsionen stieg die Pulsfrequenz bis auf Werte von 240/Min., die Atmung sistierte infolge der Verkrampfung der Thoraxmuskulatur. Nach Ende der Konvulsionen atmeten die Tiere sehr tief und ruhig, der Puls ging innerhalb von 10 bis 20 Sekunden wieder auf seine Ausgangswerte zurück. Während der Seitenlage ist der Muskeltonus ständig leicht erhöht, eine Eigenschaft des Ketamins, die auch bei anderen Tierarten bekannt ist. Das Erwachen der Tiere ist durch wiederum vermehrten

Tabelle 1 Ketamin an alleiniger Anwendung

Dosierung	5 mg/kg	10 mg/kg	15 mg/kg	20 mg/kg	25 mg/kg	30 mg/kg
Gesamtversuchsdauer (Min.)	44,2	48,0	51,2	79,0	63,0	69,7
Wirkungseintritt p.i. (Min.)	1,5	1,9	1,7	1,5	1,0	1,3
Seitenlage nach x Min.	6,0	4,3	4,1	4,5	2,0	2,0
Dauer der Seitenlage in Min.	18,0	22,6	29,1	44,7	50,0	50,3
Muskelrelaxation	-	-	-	-	-	-
Salivation	++	++	++	++	++	++
Zwischenzehenreflex	+	+	+	+	+	+
Lidreflex	+	+	+	+	+	+
Schluckreflex	+	+	+	+	+	+
Hautsensibilität	+	+	+	+	+	+
Pulsfrequenzveränderung						
a) Einleitung	+12,8	+13,8	+19,2	+17,8	+23	+23,3
b) Aufwachphase	+14,8	+13,6	+20,0	+18,2	+20,3	+20,3
c) Versuchsende	+ 7,4	- 7,4	+ 9,8	+12	+16	+14,6
Konvulsionen	1x	1x	4x	2x	3x	1x
Rektaltemperatur in °C	± 0,5	± 0,3	± 0,4	± 0,7	± 0,2	± 0,3
Pupillarstellung und Reaktion	weit -	weit -	weit -	weit -	weit -	weit -
Corneaveränderungen	+	+	+	+	+	+

Speichelfluß, der während der mehr oder weniger ruhigen Seitenlage vorhanden war und dadurch hervorgerufenen Schlecken und Abschlucken des Speichels gekennzeichnet. Der Kopf wurde bewegt und versucht anzuheben. Gelang dieses Aufheben des Kopfes, bemühten sich die Hunde sofort, in Brustlage zu kommen.

Nach einigen kurzen Aufstehversuchen erreichten die Tiere relativ schnell das Gehvermögen, wobei der Gang anfangs sehr spastisch war. Durchschnittlich 15 Minuten später konnten keine Nachwirkungen der Narkose mehr festgestellt werden. Vereinzelt traten auch in der Aufwachphase die vorher beschriebenen Konvulsionen auf.

Ein bleibender Schaden aus den Konvulsionen konnte bei den klinisch gesunden Versuchstieren nicht ermittelt werden.

b) Ketamin und Diazepam

Mit dieser Kombination wurden nur 3 Narkosen durchgeführt, und zwar in einer Dosierung von:

- 1.) 0,6 mg/kg Diazepam + 15 mg/kg Ketamin
- 2.) 0,6 mg/kg Diazepam + 20 mg/kg Ketamin
- 3.) 0,8 mg/kg Diazepam + 25 mg/kg Ketamin

Die Injektion des Ketamins erfolgte 15 Min. nach der Diazepamapplikation. Konvulsionen traten nicht auf, die Einschlafphase war ruhig, der Muskeltonus jedoch nicht immer genügend herabgesetzt, die Sensibilität und der Zwischenzehenreflex (ZZR) nicht voll ausgeschaltet. Auch die vermehrte Salivation blieb weiterhin vorhanden.

Diese Ergebnisse ließen eine weitere Erprobung dieser Kombination nicht erfolgversprechend erscheinen. Da Diazepam selber keine analgetische Komponente besitzt, scheinen auch höhere Diazepamdosisierungen nicht sinnvoll zu sein.

c) Ketamin und Xylazin

Dosierungen:	Xylazin mg/kg	Ketamin mg/kg	Anzahl
	1	20	2
	2	15	4
	2	10	3
	1	10	3

Xylazin wurde subkutan appliziert und 15 Min. danach Ketamin intramuskulär verabreicht.

Bei den insgesamt 12 Narkosen traten in 4 Fällen Konvulsionen wie vorher beschrieben auf. Waren die Tiere einmal in Seitenlage, so lagen sie gut relaxiert. Die Sensibilität war teilweise aufgehoben, in manchen Fällen auch der ZZR. In einem Fall trat in der Einleitungsphase Erbrechen auf.

In der Seitenlage atmeten die Tiere ruhig und tief, in der Aufwachphase beschleunigten sie die Atmung etwas. Eine verstärkte Salivation trat auch hier in allen Fällen auf.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt (Seite 41), wobei auch hier die Mittelwerte aufgeführt sind.

d) Ketamin, Xylazin und Diazepam

Mit dieser Kombination wurden 4 Narkosen in folgender Dosierung durchgeführt:

Diazepam	0,6 mg/kg i.m.
Xylazin	1,0 mg/kg s.c.
nach 15 Min.	
Ketamin	20,0 mg/kg i.m.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 (Mittelwerte) dargestellt (siehe Seite 42).

Die Einschlaf- und Aufwachphase waren hierbei sehr ruhig, insbesondere traten keine Konvulsionen auf. In der Seitenlage bestand eine stark ausgeprägte Muskelrelaxation, der ZZR war aufgehoben. Die Sensibilitätsprobe mit der Nadel verlief negativ, eine Hyperakusie, wie sie bei anderen Formen der Neuroleptanalgesie auftritt, bestand nicht. Der Speichelfluß war nicht in dem Maße, wie bei der alleinigen Ketaminanwendung vermehrt, der Schluckreflex blieb erhalten.

Auf Grund der günstigen Ergebnisse wurde diese Kombination von Ketamin, Xylazin und Diazepam in die Hauptversuche übernommen.

Tabelle 2 Kombination von Ketamin mit Xylazin

Dosierung/kg	Xylazin 2 mg Ketamin 10 mg n = 3	Xylazin 2 mg Ketamin 15 mg n = 4	Xylazin 1 mg Ketamin 20 mg n = 2	Xylazin 1 mg Ketamin 10 mg n = 3
Gesamtversuchsdauer	86 Min.	122 Min.	85 Min.	63 Min.
Wirkungseintritt	2,8 Min.	1,7 Min.	2,5 Min.	1,8 Min.
Dauer der Seitenlage Min.	52,0 Min.	77,0 Min.	55,5 Min.	36,3 Min.
Konvulsionen	keine	1x	1x	2x
Maximaler Temperaturabfall °C	1,1°C	1,5°C	1,6°C	1,1°C
Atemfrequenz Züge/Min.	20 - 24 Aufwachphase bis 40	12 - 21	16 in tiefer Nar- kose, teil- weise Hecheln	16 - 25 Aufwachphase teilweise Hecheln
Pulsfrequenzveränderung seit Ausgangssituation	Einschlafphase + 22	100 - 110 Einschlafphase bis 154	78/Min. bei Konvulsionen- Anstieg auf 200	in Einschlafphase Anstieg auf 167
Muskeltonus in Seitenlage	relaxiert	relaxiert	relaxiert	relaxiert

Tabelle 3 Kombination von Ketamin mit Xylazin und Diazepam

Hund	Beagle 655	Beagle 816	Beagle 575	Schäferhund
	8 kg	13 kg	8 kg	31 kg
Gesamtver- suchsdauer	90 Min.	120 Min.	100 Min.	100 Min.
Einwirkzeit	2,5 Min.	3,0 Min.	2,0 Min.	3,5 Min.
Dauer der Seitenlage	67,5 Min.	92 Min.	81 Min.	81,5 Min.
Konvulsionen	keine	keine	keine	keine
maximaler Tem- peraturabfall	1,6°C	0,7°C	1,6°C	0,8°C
Atemfrequenz Züge/Min.	10 - 20 in Ein- schlafphase Hecheln	12 - 40 teilweise Hecheln	12 - 20 teif und ruhig	8 - 12 in Einschlaf- phase Hecheln
Pulsfrequenz	80 - 90 in Ein- schlaf- phase bis 120	70 - 80 in Ein- schlaf- phase bis 120	80 - 90 in Ein- schlaf- phase bis 120	70 - 80 in Ein- schlaf- phase bis 156
Muskeltonus	sehr gut relaxiert	sehr gut relaxiert	sehr gut relaxiert	sehr gut relaxiert

3. ERGEBNISSE HAUPTVERSUCHE

In den Versuchen zur Bestimmung der Atmungs- und Kreislaufparameter kam eine einheitliche Dosierung von 0,6 mg/kg Diazepam i.m., 1,0 mg/kg Xylazin s.c. und nach 15 Min. Ketamin 20 mg/kg i.m. zur Anwendung.

Es wurden 28 Narkosen ausgewertet, deren durchschnittliche Dauer 78 Min. betrug. Die Messungen wurden abgebrochen, wenn die Tiere den Kopf selbständig anheben konnten. Der ZZR war zu diesem Zeitpunkt bereits seit durchschnittlich 5 Min. wieder positiv. Etwa 10 - 20 Min. nach Beendigung der Messungen konnten die Hunde wieder laufen. Bei keinem der Versuche traten Konvulsionen auf, die Muskelrelaxation war sehr gut. Sowohl in der Einschlaf- als auch in der Aufwachphase war ein leicht vermehrter Speichelfluß vorhanden.

Auf Grund des erhaltenen Schluckreflexes bestand jedoch keine Aspirationsgefahr.

Bestimmt wurden das Atemminutenvolumen in l/Min., die Atemfrequenz und die endexpiratorische CO₂-Konzentration in Prozent (Versuch 1-14) und der systolische Blutdruck und die Herzfrequenz (Versuch 15-28).

Die zum Zeitpunkt 0 gemessenen Werte sind nicht als Normalwerte anzusehen, da die Tiere aufgeregt und durch die ungewohnte Umgebung und Manipulation abgelenkt waren.

a) Feststellung der Atmungsparameter

Versuch Nr. 1

Beagle Nr. 0575, weiblich, Gewicht: 8,5 kg

Die durch die Prämedikation hervorgerufene Sedation ist mittelstark, das Tier liegt in Brustlage, der Kopf ist noch gehoben. Drei Min. nach Injektion des Ketamins wird die Seitenlage eingenommen, die 44 Min. beibehalten wird. Die Relaxation ist sehr gut. Ein- und Aufwachphase verlaufen ruhig. Das AMV liegt im Ruhewert bei 4,5 l/Min. Kurz vor Injektion des Ketamins beträgt es 2,4 l/Min. und sinkt kontinuierlich bis zum Zeitpunkt 45 Min. auf 1,22 l/Min. ab, um dann gegen Ende der Narkose wieder auf 1,4 l/Min. anzusteigen. Die Atemfrequenz bleibt bis zum Zeitpunkt 15 Min. in etwa gleich bei 21/Min. Der niedrigste Wert ist zum Zeitpunkt 55 Min. erreicht. Die CO₂-Konzentration erreicht in der Seitenlage Werte von 4,3 bis 5,48 %. zum Zeitpunkt 0 Min. liegt sie bei 3,5 %, und vor der Ketamininjektion bei 2,5 %. Dreizehn Min. nach Beendigung der Messungen versucht das Tier zu laufen.

Versuch Nr. 2

Beagle Nr. 609, weiblich, Gewicht: 14,0 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 70 Min., die Dauer der Seitenlage 45 Min. Die Einschlafphase verläuft unruhig, es kommt zu einer starken Atemdepression. Zwischen 17 und 21 Min. sinkt das AMV bis auf 0,28 l ab, obwohl die Atemfrequenz 137 beträgt. Das Atemzugvolumen ist also sehr gering. Im Pneumotachogramm ist eine klar abgegrenzte Inspirationsphase nicht zu erkennen, nur die stoßartige Expiration stellt sich klar dar.

Die expiratorische CO_2 -Konzentration liegt in Phasen kräftiger Ausatmung bei Werten von 5,7 bis 6,0%. Ab der einundzwanzigsten Min. beginnt sich die Atmung wieder zu normalisieren und hat 25 Min. danach den normalen Atemtypus wieder erreicht. Das AMV steigt bis zum Ende der Narkose auf 4,3 l/Min. an. Eine nachteilige Folge aus der Atemdepression ließ sich nicht erkennen.

Versuch Nr. 3

Beagle Nr. 713, weiblich, Gewicht: 8,5 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 65 Minuten, die Seitenlage dauert 41 Minuten. Die Muskulatur ist sehr gut relaxiert. Das AMV sinkt noch während der Prämedikation von 2,53 l auf 1,35 l, ebenso die Atemfrequenz von 21,6 auf 14,9 Atemzüge/Minute. Nach der Ketamininjektion steigen das AMV und die AF wieder leicht an. Die typische Form der Atmung mit einem inspiratorischen Plateau und kurzer Expirationsphase ist auch bei diesem Tier vorhanden. Die Werte für die endexpiratorische CO_2 -Konzentration liegen zwischen 3,6 und 5,5%. Zehn Minuten nach Beendigung der Messungen kann der Hund wieder laufen.

Versuch Nr. 4

Beagle Nr. 609, weiblich, Gewicht: 14,0 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 80 Min., die der ruhigen Seitenlage 58 Minuten. Die Muskelrelaxation ist sehr gut. Zu Beginn beträgt das AMV 1,63 l und es bleibt bis zur fünfzigsten Minute in einem Bereich zwischen 1,1 und 1,9 l, ausgenommen der 10 Minuten-Wert, der durch eine Erhöhung der Atemfrequenz von 14 auf 22 bei 4,01 l liegt. Gegen Ende der Narkose steigt das AMV bis auf 3,9 l an. Die Atemfrequenz

verhält sich gleichsinnig und erhöht sich von Werten um 12-14 auf 28,7 bis 34/Min. In der Phase der tiefen Narkose liegen von der zwanzigsten bis zur fünfzigsten Minute die endexpiratorischen CO_2 -Konzentrationen zwischen 4,6 und 5,6%, davor zwischen 2,8-3,2%, danach bei 2,9-3,4%. Zwölf Minuten nach Beendigung der Messungen kann das Tier wieder laufen.

Versuch Nr. 5

Beagle Nr. 818, männlich, Gewicht: 14,5 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 105 Min., die ruhige, sehr gut relaxierte Seitenlage dauert 75 Min. Während der Prämedikation bleibt das AMV annähernd gleich bei 3,4 bis 3,7 l, sinkt nach Injektion des Ketamins bis zum Zeitpunkt 40 Min. auf 1,4 bis 1,7 l ab und steigt dann wieder auf Werte größer als 3,0 l. Auch die Atemfrequenz ist in der Mittelphase der Narkose von der zwanzigsten bis zur vierzigsten Min. mit Werten von 9 bis 10 Atemzüge/Min. niedriger als zu Anfang, wo sie bei 18 bis 20/Min. liegt. Nach der fünfundvierzigsten Min. erreicht sie Werte zwischen 20 und 25/Min. Die endexpiratorische CO_2 -Konzentration steigt von 3,36 auf 5,78% und bleibt dann bis zu Ende der Narkose bei Werten zwischen 4,0 und 5,2%. In der Anflutungsphase des Ketamins hechelt das Tier etwa eine Minute lang, danach zeigt sich auch hier die typische Atemform mit einem inspiratorischen Plateau und einer kurzen Expiration. Zehn Min. nach Beendigung der Narkose kann das Tier wieder gehen.

Versuch Nr. 6

Beagle Nr. 713, weiblich, Gewicht: 8,0 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 70 Min., davon befindet sich das Tier 48 Min. in einer ruhigen, sehr gut relaxierten Seitenlage. Anfangs liegt das AMV bei 3,22 l, bei einer Atemfrequenz von 10,3 Atemzüge/Min. und einer endexpiratorischen CO_2 -Konzentration von 6,0%. Nach der Prämedikation sinkt das AMV bei ansteigender Frequenz bis auf 1,8 in der fünfzehnten Minute. Auf Grund der abnehmenden Atemzugtiefe sinkt auch die CO_2 -Konzentration auf Werte um 3,8%. Bis zum Ende der Narkose bleibt dann das AMV zwischen 1,7 l und 2,5 l, die Frequenz zwischen 20 und 26,9, die CO_2 -Werte pendeln sich bei 4% ein.

Elf Minuten nach Beendigung der Messungen kann das Tier wieder laufen.

Versuch Nr. 7

Beagle Nr. 575, weiblich, Gewicht: 8,5 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 100 Min., die Dauer der Seitenlage 75,5 Min. Die Einschlaf- und Aufwachphase verlaufen ruhig, die Muskulatur ist sehr gut relaxiert.

Das AMV sinkt während der Prämedikation von 2,3 l auf 1,4 l ab, steigt kurz nach der Ketamininjektion für etwa 5 Min. auf 1,7 l an und fällt dann auf Werte von 0,88 bis 1,3 l. Zum Zeitpunkt 100 Min. liegt es bei 1,6 l. Die unterste Grenze der Atemfrequenz ist 10 Züge/Min., die obere 18/Min., meistens liegt sie jedoch bei Werten zwischen 11-13/Min. Die CO₂-Konzentration erreicht Werte von 2,4 bis 4,6 %, 4,0 bis 4,2 %.

Neuneinhalb Min. nach Beendigung der Messungen kann das Tier wieder laufen.

Versuch Nr. 8

Beagle Nr. 818, männlich, Gewicht: 14,5 kg

Die Einschlafphase dauert mit 5 Min. nach der Ketamininjektion auffallend lang. Das Tier ist etwas unruhig dabei. Später liegt es sehr gut relaxiert auf der Seite, der ZZR ist ab der achtundvierzigsten Min. negativ. Er kehrt zum Zeitpunkt 70 Min. wieder, die Messung wird in der fünfundachtzigsten Min. abgebrochen. Neunzig Min. nach der Injektion von Xylazin und Diazepam kann das Tier wieder laufen. Das AMV steigt von anfangs 3,65 l auf 4,4 l zur Zeit der Ketamininjektion, sinkt während der ruhigen Seitenlage auf 2,3 l, um dann in der Aufwachphase wieder auf 4,3 l anzusteigen. Gleichartig verhält sich auch die Atemfrequenz, die von 21,7 Atemzüge/Min. auf 40 ansteigt, auf 13,9 abfällt und gegen Ende der Narkose zwischen 19 und 27 liegt.

Die CO₂-Konzentration liegt immer bei Werten zwischen 2,0 und 3,8 %.

Versuch Nr. 9

Beagle Nr. 609, weiblich, Gewicht: 13,5 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 82 Min. Der ZZR verschwindet zum Zeitpunkt zwei- undzwanzig Min. Auch in der Einschlafphase ist die Atmung ruhig und tief. In der fünfunddreißigsten Min. ist die Inspirationsphase verzögert, die Ausatmung erfolgt mit einem kurzen Stoß. Es bildet sich ein inspiratorisches Plateau. In der achtzigsten Min. steigen das AMV ebenso wie die Atemfrequenz stark an (4,2 l bzw. 44/Min.), die

CO₂-Konzentrationen liegen zwischen 2,3 und 3,5 %.

Fünf Min. nach Beendigung der Messungen kann der Hund wieder laufen.

Versuch Nr. 10

Beagle Nr. 641, weiblich, Gewicht: 11,5 kg

In der Prämedikationsphase ist das Tier teilweise sehr unruhig, so daß nur Messungen der Zeitpunkte 0 und fünf Min. vorliegen, die für das AMV bei 3,5 l respektive 4,37 l liegen, für die Atemfrequenz bei 22,3 bzw. 30,6. Zwei Min. nach Injektion des Ketamins kommt es zu einer starken Atemdepression - etwa 55 Sekunden lang - , dann setzt die Atmung wieder mit einer Frequenz von 19/Min. ein. Das AMV liegt hier bei 1,9 l und die CO₂-Konzentration zwischen 4,8 und 5,3 %. Nach 25 Min. verlangsamt sich die Atmung auf 8 Züge/Min., bei einem AMV von 1,14 l, das aus einer Vergrößerung der Atemtiefe resultiert. Entsprechend steigt auch die endexpiratorische CO₂-Konzentration auf 6,24 %. Während der Einatmung bildet sich ein inspiratorisches Plateau, die Ausatmung ist von kurzer Zeitdauer, so daß sich ein Zeitverhältnis von Inspiration zu Expiration von etwa 2:1 bis 3:1 ergibt. Die Atmung normalisiert sich bis zur fünf- und vierzigsten Min. wieder auf das AMV, liegt dann zwischen 2,4 und 4,5 l. Nach 75 Min. ist der Hund wach, und zwölf Min. später kann er laufen.

Versuch Nr. 11

Beagle Nr. 713, weiblich, Gewicht: 8,5 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 65 Min., die Dauer der Seitenlage 43 Min. Die Aufwachphase ist mit 7 Min. bis zum Erreichen des Gehvermögens relativ kurz.

Das AMV sinkt von dem Nullwert 3,2 l auf 2,1 l zum Zeitpunkt der Ketamininjektion, beträgt in der zwanzigsten Min. 1,46 l und steigt dann wieder auf Werte zwischen 1,6 und 2,6 l an. Zu Ende der Messungen beträgt es 1,77 l. Die Frequenz von 22,1 auf 12,4 zum Zeitpunkt 70 Min. Hier liegt auch der niedrigste AMV-Wert von 1,46 l. Später liegt sie zwischen 20 und 30, und beträgt 13,7 in der fünfundsechzigsten Min.

Die CO₂-Konzentrationen liegen zwischen 2,65 und 4,65 %.

Versuch Nr. 12

Beagle Nr. 641, weiblich, Gewicht: 11,0 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 65 Min., die Dauer der ruhigen gut relaxierten Seitenlage 39 Min. Einschlaf- und Aufwachphase verlaufen ruhig, der ZZR ist 4 Min. nach Injektion des Ketamins negativ. Während der Prämedikation sinkt das AMV von 3,39 auf 2,65 l. Nach Injektion des Ketamins fällt es auf Werte von 1,01 l in der fünf- und zwanzigsten Min. und steigt dann stetig bis auf 3,82 l an.

Gleichsinnig verhält sich die Atemfrequenz, die zur Zeit der niedrigen Atemminutenvolumina bei Werten von 7,95-9,13 liegt, später aber wieder auf 24-31/Min. ansteigt. Die CO₂-Konzentration liegt anfangs bei 3,87 %. In der Phase der geringen Ventilation zwischen der 25. und 40. Min. steigt sie auf 5,34-5,76 % an und fällt dann wieder auf 3,98 bzw. 2,61 % ab. Siebzehn Minuten nach Ende der Messungen kann der Hund wieder laufen.

Versuch Nr. 13

Beagle Nr. 655, männlich, Gewicht: 8,5 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 85 Min., die ruhige, gut relaxierte Seitenlage dauert 56 Min. Der Wirkungseintritt des Ketamins mit 1 Min. p.i. ist sehr schnell. 5 Min. nach Injektion des Ketamins beginnt der Hund zu hecheln, unterbrochen von 10 bis 11 tiefen Atemzügen pro Min. Vom Zeitpunkt 0 Minuten bis zur fünfzigsten Min. sinkt das AMV kontinuierlich von 4,22 l auf 2,26 l und steigt dann bis zum Ende der Narkose auf 3,4 l an. Zwischen der 70 und 80 Min. hechelt das Tier einige Male.

Während der ruhigen Seitenlage liegen die CO₂-Werte zwischen 3,4 und 4,2 %, zu Anfang und Ende der Narkose bei 3,99 bzw. 2,1 %. Neunzehn Min. nach Beendigung der Messungen kann das Tier wieder laufen.

Versuch Nr. 14

Beagle Nr. 655, männlich, Gewicht: 8,5 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 85 Min., die Dauer der ruhigen Seitenlage 62 Min. Einschlaf- und Aufwachphase verlaufen sehr ruhig, da durch die Prämedikation bereits eine starke Sedation erreicht wurde. Die Atemdepression ist nicht so stark wie bei den vorangegangenen Tieren. Das Ausgangs-AMV liegt bei 2,94 l, ein Wert, der für

diesen Hund als normal anzusehen ist. Auch während der sehr gut relaxierten Seitenlage sinkt es nicht unter 1,77 l. Die Atemfrequenz zeigt nicht so große Schwankungen wie bei den anderen Versuchstieren, sie liegt zwischen 16 und 23 Atemzügen/Min., gleichermaßen verhalten sich die Werte der endexpiratorischen CO₂-Konzentrationen.

Die Veränderungen der Atemparameter sind bei diesem Tier also ausgeglichener. 15 Min. nach Ende der Messungen kann das Tier wieder laufen.

b) Feststellung der Kreislaufparameter

Die Blutdruckmessungen erfolgten an denselben Tieren wie vorher die Atemmessungen, es wurde auch hier auf genügend lange Zeiträume (mindestens drei Wochen) zwischen zwei Narkosen an einunddemselben Tier geachtet. Die Dosierungen waren die gleichen wie vorher, nämlich 0,6 mg/kg Diazepam i.m., 1,0 mg/kg Xylazin s.c. und nach 15 Min. 20 mg/kg Ketamin i.m. Durch die Prämedikation waren die Tiere meist so stark sediert, daß sie sich in Brust-, teilweise auch schon in halber Seitenlage befanden. Reaktionen auf die Umwelt waren nur noch schwach.

Auf Grund des Versuchsaufbaues konnte nur der systolische Blutdruck gemessen werden. Trotz mehrmaliger Messung im Wachzustand sind die Werte zum Zeitpunkt 0 meist als zu hoch und unphysiologisch anzusehen, da die Tiere auf die ungewohnte Umgebung vielfach ängstlich reagierten. Die Messungen wurden beendet, wenn das Tier den Kopf bewegte und unruhig wurde.

Versuch Nr. 15

Beagle Nr. 815, männlich, Gewicht: 11,0 kg

Gesamtversuchsdauer beträgt 90 Min., davon liegt das Tier von der 16ten bis zur 85ten Min. ruhig auf der Seite, die Muskulatur ist sehr gut relaxiert. Der im Wachzustand gemessene Blutdruck beträgt 185 mm Hg, bei einer Pulsfrequenz von 108/Min. Bis kurz vor Injektion des Ketamins sinkt der Blutdruck auf 145 mm Hg ab, ebenso die Pulsfrequenz auf 60/Min. Durch das Ketamin bedingt, steigt der Blutdruck wieder bis auf maximal 184 mm Hg (in der neunundvierzigsten Min.), die Pulsfrequenz beträgt hier 100/Min.; dann erfolgt ein stetiger Druckabfall bis 117 mm Hg. Die Pulsfrequenz pendelt sich zwischen 85 und 95 Min. ein. Zwölf Min. nach Beendigung der Messungen kann der Hund wieder laufen.

Versuch Nr. 16

Beagle Nr. 818, männlich, Gewicht: 13,5 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 105 Min. Das Tier befindet sich 45 Min. in ruhiger Seitenlage. Einschlaf- und Aufwachphase verlaufen ruhig, die Atmung ist, da das Ketamin schnell anflutet, anfangs etwas flach. Das Tier ist durch die Prämedikation nur mittelstark sediert, es kommt hier bis zur fünfzehnten Min. zu einem Blutdruckabfall von 174 mm Hg auf 153 mm Hg, ebenfalls sinkt die Pulsfrequenz von 92 auf 68/Min. Nach Injektion des Ketamins steigt der Blutdruck innerhalb von 1 Min. auf 210 mm Hg an, die Pulsfrequenz erreicht Werte von maximal 141/Min.

Im Weiteren fällt der Blutdruck nur sehr langsam und ist erst in der siebzigsten Min. bei 158 mm Hg, in der einhundertfünften Min. auf 146 mm Hg abgefallen. Die Pulsfrequenz erreicht in der achtzigsten Min. ihren niedrigsten Wert von 64 Min. und steigt mit abflachender Narkose und wieder auftretenden Bewegungen des Tieres wieder auf 92/Min. an.

Zehn Min. nach Beendigung der Messungen kann das Tier wieder gehen.

Versuch Nr. 17

Beagle Nr. 609, weiblich, Gewicht: 14,0 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 67 Min., hiervon liegt das Tier 48,5 Min. in einer ruhigen, sehr gut relaxierten Seitenlage. Der Blutdruck liegt anfangs bei 174 mm Hg - Pulsfrequenz 105/Min. - und sinkt bis zur 15ten Min. auf 160 mm Hg - Pulsfrequenz 98/Min. - ab. Nach Injektion des Ketamins sinkt er bis auf 142 mm Hg, hier beträgt die Pulsfrequenz 113/Min. und dann pendelt er sich bei Werten von 138 bis 145 mm Hg ein. Die Pulsfrequenz bleibt bis zur 30sten Min. bei 100 bis 110, Min., nimmt dann aber gegen Ende der Narkose kontinuierlich ab, und sinkt schließlich auf den Wert von 72/Min.

Das Blutdruck- und Pulsverhalten ist also ausgeglichen, insbesondere steigt der Blutdruck nach der Ketamininjektion nicht an.

Dreizehn Min. nach Beendigung der Messungen kann der Hund wieder laufen.

Versuch Nr. 18

Beagle Nr. 641, weiblich, Gewicht: 11,5 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 65 Min., das Tier befindet sich von der 17ten bis zur sechzigsten Min. in einer ruhigen, gut relaxierten Seitenlage.

Ausgangs liegt der Blutdruck bei 138 mm Hg, der Puls bei 85/Min. In den ersten 5 Min. steigt der Blutdruck auf 161 mm Hg, hier liegt die Pulsfrequenz bei 69/Min., und fällt bis zur fünfzehnten Min. auf 150 mm Hg, Puls 52/Min. Direkt nach der Ketamininjektion erreicht der Blutdruck einen Wert von 160 mm Hg, um dann während der restlichen Narkose auf Werte zwischen 133 und 140 mm Hg abzufallen. Die Pulsfrequenz steigt ab der siebzehnten Min. auf 109/Min. an, fällt dann kontinuierlich auf 65/Min. und liegt zu Ende der Narkose bei 75/Min. Bei dieser Narkose bewirkt das Ketamin nur eine starke Erhöhung der Pulsfrequenz, aber keine wesentliche des Blutdruckes.

Zwölf Min. nach Ende der Messungen kann der Hund wieder laufen.

Versuch Nr. 19

Beagle Nr. 713, weiblich, Gewicht: 8,5 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 70 Min. Das Tier liegt von der sechzehnten Min. bis zur fünfundsechzigsten Min. in einer ruhigen, sehr gut relaxierten Seitenlage.

Der Blutdruck zu Beginn der Messungen liegt bei 140 mm Hg bei einer Pulsfrequenz von 110/Min. Nach Injektion des Diazepams und des Xylazins steigt der Druck auf 150 mm Hg - Puls 105/Min. -. In der fünfzehnten Min. hat er einen Wert von 136 mm Hg, Puls 95/Min. 2 Minuten nach der Ketamininjektion steigt der Blutdruck wieder etwas an auf 146 mm Hg, Puls 90/Min., um dann aber stetig bis auf 118 mm Hg abzufallen. Die Pulsfrequenz erreicht ihren Spitzenwert von 100/Min. in der neunzehnten und einundzwanzigsten Min. und sinkt dann bis zur sechzigsten Min. auf 75/Min. ab. In der siebenzigsten Min., das Tier hat den Kopf bereits bewegt und ist wacher, steigt der Blutdruck auf 125 mm Hg und der Puls auf 89/Min. Es zeigt sich auch hier, daß der Abfall der Pulsfrequenz später erfolgt, als der Blutdruckabfall.

Elf Min. nach Ende der Messungen kann der Hund wieder laufen.

Versuch Nr. 20

Beagle Nr. 575, weiblich, Gewicht: 8,5 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 70 Min. Während 56 Min. liegt das Tier ruhig und gut relaxiert auf der Seite. Die durch die Prämedikation hervorgerufene Sedation ist sehr stark.

Von 172 mm Hg, Puls 120/Min. zu Beginn, sinkt der Blutdruck bis zur fünfzehnten Min. auf 144 mm Hg, der Puls auf 50/Min. ab. Bis zur zwanzigsten Min. fällt der Druck weiter auf 130 mm Hg, die Pulsfrequenz steigt auf 100/Min. Zwischen der zwanzigsten und der siebenzigsten Min. liegt der Blutdruck bei Werten zwischen 144 mm Hg und 150 mm Hg, während die Pulsfrequenz ab der siebenundzwanzigsten Min. langsam bis auf 60/Min. absinkt.

Vierzehn Min. nach Ende der Messungen kann das Tier wieder laufen.

Versuch Nr. 21

Beagle Nr. 655, männlich, Gewicht: 8,2 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 90 Min., die Dauer der Seitenlage 70 Min. Zu Ende der Prämedikationsphase liegt das Tier in Brustlage, kann den Kopf aber noch anheben.

Anfangs liegt der Blutdruck bei 148 mm Hg, der Puls bei 110/Min. Der Druck fällt hier bis zur fünfzehnten Min. auf 98 mm Hg ab, der Puls auf 88/Min. Nach der Ketamininjektion steigt der Blutdruck wieder an, erreicht in der dreißigsten Min. seinen höchsten Wert von 142 mm Hg, fällt wieder auf 120 mm Hg und liegt zu Ende der Narkose bei 136 mm Hg. Die Pulsfrequenz steigt bis zur zwanzigsten Min. auf 120 Atemschläge/Min. und sinkt dann bis auf 58 mm Hg ab.

Mit Beginn der Aufwachphase erhöht sie sich leicht auf 65/Min.

Fünfzehn Min. nach Ende der Messungen kann der Hund wieder laufen.

Versuch Nr. 22

Beagle Nr. 609, weiblich, Gewicht: 13,5 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 82 Min., die Seitenlage 60 Min.

Der Blutdruck liegt bei einem Ausgangswert von 170 mm Hg, die Pulsfrequenz bei 84/Min. Während der Prämedikation sinkt der Blutdruck auf 150 mm Hg, die Puls-

frequenz bis auf 55/Min. Durch das Ketamin bedingt steigt der Blutdruck bis zur fünfundzwanzigsten Min. auf 168 mm Hg an, die Pulsfrequenz auf 65/Min. Bis zum Ende der Narkose liegen dann die Druckwerte zwischen 155 und 164 mm Hg, die Pulsfrequenz pendelt sich auf Werte zwischen 60 und 65/Min. ein. In der Aufwachphase steigt sie bei nur leicht höherem Blutdruck (164 mm Hg) bis auf 110/Min. an.

Neun Min. nach Ende der Messungen kann das Tier wieder laufen.

Versuch Nr. 23

Beagle Nr. 575, weiblich, Gewicht: 8,5 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 60/Min., die Dauer der ruhigen, gut relaxierten Seitenlage 44 Min. Die durch die Prämedikation hervorgerufene Sedation ist mittelstark, das Tier liegt in Brustlage, kann den Kopf aber noch anheben.

Zu Anfang liegt der Blutdruck bei 170 mm Hg, der Puls bei 172/Min., fällt aber bis zur fünfunddreißigsten Min. stetig bis auf 126 mm Hg ab. Die Pulsfrequenz liegt kurz vor der Ketamininjektion bei 84/Min., erhöht sich danach auf 100/Min. und beträgt zur fünfunddreißigsten Min. 70/Min. Ab diesem Zeitpunkt liegt der Blutdruck bis zum Ende der Narkose zwischen 126 und 134 mm Hg, der Puls zwischen 58 und 62/Min.

Elf Min. nach Ende der Messungen kann der Hund wieder laufen.

Versuch Nr. 24

Beagle Nr. 641, weiblich, Gewicht: 11,0 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 65 Min., die Dauer der ruhigen, gut relaxierten Seitenlage 39 Min. Der Blutdruck beträgt im Wachzustand 168 mm Hg, bei einer Pulsfrequenz von 75/Min. Zum Zeitpunkt fünfzehn Min. erreicht der Druck den Wert von 162 mm Hg. Puls 69/Min., und er sinkt bis zur fünfunddreißigsten Min. auf 152 mm Hg ab. Die Pulsfrequenz erhöht sich zunächst noch auf 110/Min. um im Weiteren bis auf 66 bis 70/Min. abzufallen. Ab der vierzigsten Min. steigt der Blutdruck noch einmal auf 170 mm Hg und liegt bei Ende der Beobachtung bei 156 mm Hg.

Dreizehn Min. nach Beendigung der Messungen kann das Tier wieder laufen.

Versuch Nr. 25

Beagle Nr. 818, männlich, Gewicht: 13,5 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 75 Min. Der Hund ist relativ ruhig, so daß als Ausgangswert für den Blutdruck 150 mm Hg bei einem Puls von 85/Min. gemessen werden.

3 Min. nach Injektion des Ketamins nimmt der Hund die Seitenlage ein, die er fünfzehn Minuten beibehält. Der Blutdruck sinkt bis auf 128 mm Hg ab, die Pulsfrequenz beträgt hier 81/Min. Mit Beginn der Aufwachphase steigt der Blutdruck leicht an (138 mm Hg), während die Pulsfrequenz zwischen 60 und 70 Schlägen pro Min. bleibt.

Zwölf Min. nach Beendigung der Messungen kann der Hund wieder laufen.

Versuch Nr. 26

Beagle Nr. 815, männlich, Gewicht: 11,0 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 60 Min. . Hiervon liegt das Tier 45 Min. in einer ruhigen, sehr gut relaxierten Seitenlage.

Durch die Prämedikation ist das Tier gut sediert, so daß der Blutdruck kontinuierlich von dem Ausgangspunkt 174 mm Hg, Puls 104/Min. auf 127 mm Hg, Puls 79/Min. (in der fünfzigsten Min.) absinkt. Mit dem Erwachen des Hundes steigt der Blutdruck auf 134 mm Hg und der Puls auf 86/Min.

Vierzehn Min. nach Beendigung der Messungen kann der Hund wieder laufen.

Versuch Nr. 27

Beagle Nr. 609, weiblich, Gewicht: 14,0 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 45 Min. Hiervon liegt das Tier 60 Min. in einer ruhigen, sehr gut relaxierten Seitenlage.

Im Anfang ist der Blutdruck mit 180 mm Hg, Puls 100, recht hoch, das Tier ist allerdings auch sehr ängstlich. Der Hund reagiert nicht sehr stark auf die Prämedikation, so daß der Blutdruck nach der Ketamininjektion um 10 mm Hg ansteigt. Dann fällt er jedoch bis auf 129 mm Hg, Puls 73/Min. ab und steigt mit dem Erwachen des Tieres auf 137 mm Hg, Puls 81/Min. an.

Vierzehn Min. nach Ende der Messungen kann der Hund wieder laufen.

Versuch Nr. 28

Beagle Nr. 655, männlich, Gewicht: 8,5 kg

Die Gesamtversuchsdauer beträgt 85 Min., davon liegt das Tier 62 Min. auf der Seite. Einschlaf- und Aufwachphase verlaufen sehr ruhig, da durch die Prämedikation bereits eine starke Sedation erreicht wurde.

Die Blutdruckmessung ergibt zu Anfang einen Wert von 154 mm Hg, die Pulsfrequenz beträgt 100/Min. Während der ganzen Narkose sinkt der Blutdruck nur bis auf einen Wert von 118 mm Hg ab, zeitweilig steigt er leicht an, aber jeweils nur im Wert 4-6 mm Hg größer als der vorangegangene Meßwert. Die Pulsfrequenz liegt nach der Ketamininjektion beständig zwischen 60 und 75/Min., während der Aufwachphase steigt sie wieder auf 105/Min. an.

Zwölf Min. nach Ende der Messungen kann der Hund wieder laufen.

c) Statistische Erfassung der Versuchsergebnisse

Die statistische Verarbeitung der vorangegangenen Versuchsergebnisse erfolgte mittels eines elektronischen Rechners. Die Versuche 1-14 umfaßten die Bestimmung der Atemparameter, die Versuche 15-28 die Bestimmung der Kreislaufparameter.

Bei den Atemmessungen ergibt sich aus den Parametern AMV und AF als neuer Parameter noch das Atemzugvolumen oder auch Atemtiefe genannt, definiert als der Quotient aus dem Atemminutenvolumen und der Atemfrequenz

$$AZV = \frac{AMV}{AF}$$

Seine Einheit ist Liter (l).

Die absoluten Werte für die einzelnen Parameter ergeben sich aus den Übersichtsdarstellungen der Tabellen 4-9, Seiten 58, 61, 64, 67, 70, 73 und aus den Abbildungen 6-17, Seiten 59, 62, 65, 68, 71, 74.

Eine Schwierigkeit im Vergleich der einzelnen Versuche ergab sich aus der unterschiedlichen Versuchsdauer, so dauerte z.B. der Versuch Nr. 1 sechzig Minuten, der Versuch Nr. 4 jedoch achtzig Minuten. Um diese unterschiedliche Länge der Versuche auszugleichen, wurde davon ausgegangen, daß die Zeitdauer bis zum Erreichen einer

bestimmten Narkosephase z.B. dem Beginn der Seitenlage in einer festen Relation zur Gesamtnarkosedauer steht. Es wurde dann bei allen Versuchen eine fiktive Gesamtversuchsdauer von 60 Minuten (entsprechend 100 % Narkosezeit) angenommen, und dann alle Zeitpunkte der Messungen in Relation zu diesen 60 Minuten gesetzt. Diese neuen, verzerrten Zeiten wurden t_v (= Zeitpunkt t in verzerrter Form dargestellt) benannt.

Zur Beschreibung der Veränderungen der einzelnen Parameter während der Narkose wurden folgende Begriffe gebraucht:

a) Spannweite (ausgedrückt in %)

Unter der Spannweite eines Parameters versteht man die Differenz zwischen seinem Maximal- und seinem Minimalwert. Diese Spannweite läßt sich für jeden Versuch und jeden Parameter einzeln bestimmen. Berechnet man den Mittelwert der Spannweiten eines Parameters A aus allen diesbezüglichen Versuchen, so erhält man die mittlere Spannweite des Parameters A.

b) Häufungspunkte

Eine zweite charakteristische Größe zur Beschreibung der zeitlichen, narkosebedingten Veränderung eines Parameters A ist die Feststellung von sogenannten Häufungspunkten. Ein Zeitpunkt t ist ein Häufungspunkt, wenn mehrere Maxima oder Minima eines Parameters A aus verschiedenen Versuchen auf ihn zusammenfallen.

c) Mittelwertbildung

Es wurde das arithmetische Mittel der zu einem bestimmten Zeitpunkt t_x bzw. t_{vx} gehörenden Meßwerte eines Parameters A gebildet und die dazugehörige Standardabweichung errechnet. Die Berechnung der Mittelwerte eines Parameters erfolgte bis zu dem Zeitpunkt $t_x = 85$ Minuten, da hiernach nur noch weniger als 5 Meßwerte zur Verfügung standen. Der zeitliche Verlauf der Mittelwerte eines Parameters A gibt Aufschluß über die Veränderungen, die dieser Parameter während der Narkose erfährt. Zur Feststellung, ob diese Veränderungen signifikant sind, d.h., ob die Differenzen der einzelnen Meßwerte statistisch gesichert sind, wurde ein F-Test angewandt. Die Frage wie sich der Parameter A (abhängige Variable) im Laufe der Narkose ändert (Zeit als unabhängige Variable), wird durch Berechnung der Regressions-

koeffizienten geklärt. Es läßt sich eine Regressionsfunktion ersten oder höheren Grades aufstellen, je nachdem für welchen Grad der F-Wert eine Signifikanz ergibt.

Bei der Berechnung der einzelnen Parameter werden in den Schaubildern folgende Werte wiedergegeben:

- a) Die für diesen Parameter zu den Zeitpunkten t errechneten Mittelwerte $\bar{x}$ und die zugehörige Standardabweichung s .
- b) Die Regressionsfunktion $y = f(t_v)$

Auf der Abszisse ist die Zeit (unabhängige Variable), auf der Ordinate die Meßgröße des einzelnen Parameters (abhängige Variable) eingetragen.

Die durchschnittliche Narkosedauer beträgt 78 Minuten, mit einer Standardabweichung von 13 Minuten.

Besprechung der einzelnen Parameter

Atemminutenvolumen (AMV)

Die Spannweite des AMV beträgt im Mittel 63,45 %. Eine Häufigkeitsansammlung für den Maximalwert tritt zu den Zeitpunkten t_v 0 Min. und t_v 60 Min. auf. Zwischen der fünfzehnten und der zwanzigsten Minute (korrigierte Zeit) liegen die meisten Minimalwerte des AMV. Der zeitliche Verlauf des Parameters AMV wird durch die signifikante Regression ($p < 0,01$)

$$y = 3,17 - 0,0834 \cdot t_v + 0,00141 \cdot t_v^2$$

charakterisiert. Der Graph der Regression ist aus Abb. 7 ersichtlich. Abb. 6 (Seite 59) stellt die Mittelwerte und Standardabweichung der AMV dar. Tabelle 4 die Meßwerte des AMV (Seite 58).

Tabelle 4 Meßwerte Atemminutenvolumen (ml/Min)

Vers. Nr.	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105
1	450	286	308	240	209	178	147	133	135	123	124	127	149									
2	293	291	190	203	136	183	156	227	261	260	301	316	312	316	430							
3	253	220	165	135	151	186	166	218	164	210	164	191	200	231								
4	163	225	402	156	115	140	124	155	160	161	192	290	303	360	380	397	396					
5	342	287	425	377	160	218	145	149	121	208	300	314	360	340	352	266	290	379	412	431	418	440
6	322	317	190	180	182	151	195	194	189	207	239	203	250	196	175							
7	233	250	152	140	170	093	088	095	105	100	117	114	103	105	100	116	130	116	118			
8	365	430	420	440	432	415	388	320	255	232	279	290	430	410	357	410	367	329				
9	257	212	378	254	230	159	135	181	116	133	191	122	117	158	111	080	423					
10	375	437	300	169	178	113	125	148	142	247	326	360	385	431	450	325						
11	320	318	230	210	146	265	211	163	232	224	197	180	205	177								
12	339	342	375	265	240	101	139	137	157	259	300	308	375	382								
13	422	328	356	340	330	310	218	213	205	234	226	230	231	275	348	331	335	340				
14	294	212	180	129	205	196	200	203	196	190	184	177	178	190	246	231	227	219				

Zeit in Minuten

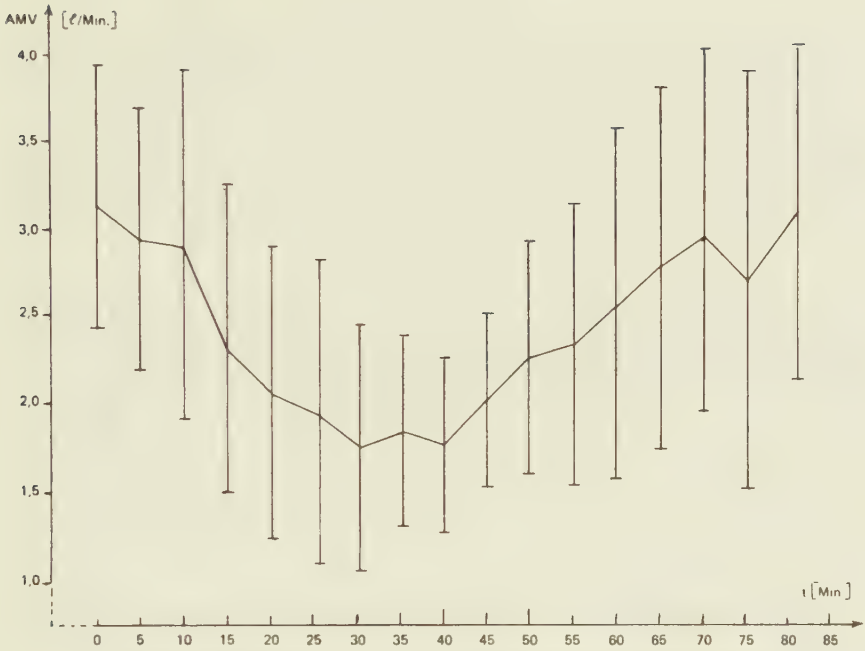


Abb. 6 Mittelwerte Atemminutenvolumen mit Standardabweichungen
(Angaben in nicht verzerrter Zeit)

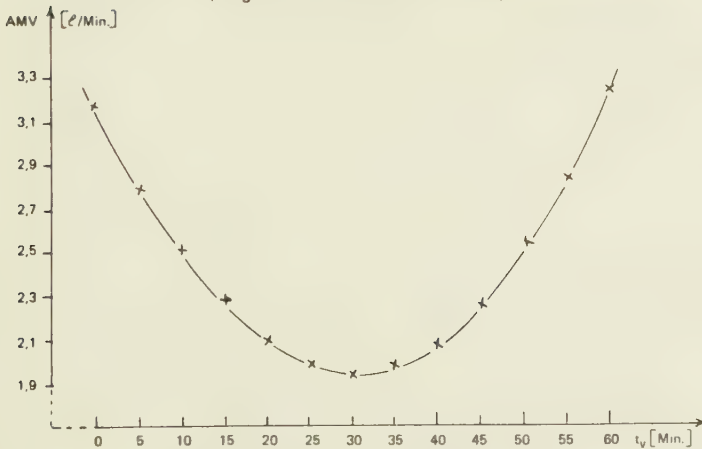


Abb. 7 Regressionskurve Atemminutenvolumen
(Angaben in verzerrter Zeit)

Atemfrequenz (AF)

Die Spannweite der Atemfrequenz beträgt im Mittel 62,1 %. Eine Häufigkeitsansammlung für den Maximalwert ergibt sich für keinen bestimmten Zeitpunkt, während eine gewisse Häufigkeit der Minimalwerte zwischen der vierzehnten und der achtzehnten Minute (korrigierte Zeit) festzustellen ist.

Der zeitliche Verlauf der Atemfrequenz ist durch die signifikante Regression ($p < 0,01$)

$$y = 22,1 - 0,3176 \cdot t_v + 0,00623 \cdot t_v^2$$

charakterisiert. Demnach fällt die Atemfrequenz bis zur fünfundzwanzigsten Minute, um dann bis Versuchsende wieder anzusteigen (siehe Abb. 8 und 9, Seite 62).

Tabelle 5 Meßwerte Atemfrequenz (1/Min)

Vers. Nr.	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105
1	21	17	24	21	14	12	11	11	9	9	8	8	9									
2	17	17	13	15	13	15	13	17	19	26	27	28	31	31	36							
3	22	24	18	15	15	16	20	27	18	20	15	15	22	18								
4	15	16	22	20	14	11	11	12	12	14	14	22	30	34	35	31	29					
5	18	14	18	23	13	16	9	9	10	13	21	24	26	25	23	25	25	20	21	22	21	25
6	10	18	22	21	26	23	26	25	20	22	28	22	27	20	22							
7	16	17	14	17	15	13	11	11	12	11	11	12	11	11	10	10	10	10	10	13	11	
8	22	33	50	42	25	35	34	27	27	14	16	17	32	24	22	30	19	27				
9	17	20	37	22	17	15	17	28	22	25	24	18	31	29	28	44						
10	22	31	25	19	18	8	7	8	9	14	23	32	32	35	38	35						
11	22	23	23	23	12	28	25	20	38	26	23	17	20	14								
12	22	29	41	13	25	8	8	7	9	22	26	24	32	28								
13	23	21	22	24	11	22	18	18	17	18	22	17	17	21	23	22	20	27				
14	24	21	19	16	17	20	23	23	21	22	17	17	14	16	22	19	20	18				

Zeit in Minuten

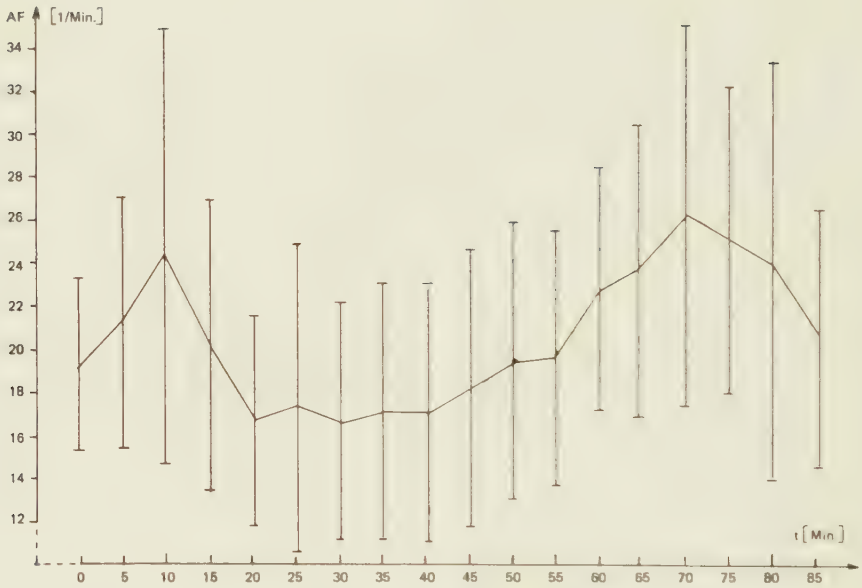


Abb. 8 Mittelwerte Atemfrequenz mit Standardabweichungen
(Angaben in nicht verzerrter Zeit)

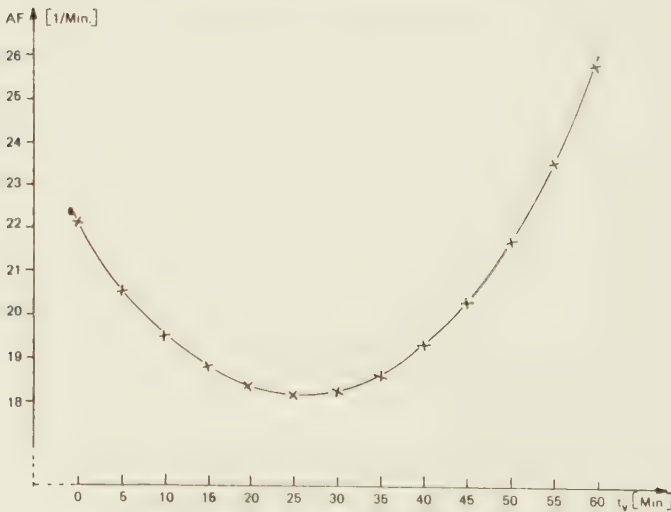


Abb. 9 Regressionskurve Atemfrequenz
(Angaben in verzerrter Zeit)

Atemzugvolumen (AZV)

Die Spannweite dieses aus Atemminutenvolumen und Atemfrequenz errechneten Parameters beträgt im Mittel 54,28 %.

Eine Häufung der größten Atemzugvolumen ergibt sich bis zur zehnten Minute (korr. Zeit), die niedrigsten Atemzugvolumina werden zwischen der zwölften und der zweiundzwanzigsten Minute (korr. Zeit) beobachtet. Der zeitliche Verlauf des Atemzugvolumens ist durch die signifikante Regression ($p < 0,01$)

$$y = 0,15 - 0,00227 \cdot t_v + 0,0000329 \cdot t_v^2$$

charakterisiert. Der Graph dieser Funktion ist aus Abbildung 11, Seite 65 ersichtlich.

Das Atemzugvolumen fällt von durchschnittlich 0,17 l bis zur fünfunddreißigsten Minute (korr. Zeit) auf 0,11 l, um gegen Versuchsende wieder auf 0,13 l anzusteigen.

Der Mittelwertverlauf des AZV ist aus Abb. 10 (Seite 65) ersichtlich. Tabelle 6 (S. 64) zeigt die errechneten Werte für das AZV.

Tabelle 6 Errechnete Werte Atemzugvolumen (ml/Min)

Vers. Nr.	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105
1	212	135	128	114	150	142	134	124	152	142	145	157	170									
2	166	174	139	137	105	124	118	133	134	101	109	111	099	102	119							
3	117	091	093	091	102	115	083	082	088	106	106	129	093	124								
4	111	138	183	080	082	125	113	134	130	117	137	132	104	105	109	128	138					
5	185	208	232	161	127	133	156	159	116	156	143	132	139	135	154	108	117	190	199	194	199	175
6	313	176	086	087	070	067	076	078	094	093	084	091	093	099	081							
7	144	151	107	084	116	070	081	083	088	087	104	097	099	094	105	100	113	124	114	091	147	
8	168	129	084	105	170	120	114	117	096	167	179	174	135	173	165	135	188	121				
9	151	104	103	115	137	105	078	065	053	054	079	069	065	051	038	029	096					
10	168	143	120	090	100	140	169	181	153	180	143	112	120	123	117	092						
11	145	139	100	092	118	095	083	082	072	086	085	107	129									
12	156	118	091	205	096	128	177	185	172	117	114	128	118	136								
13	181	157	161	142	292	138	123	120	114	138	125	103	133	130	149	146	163	127				
14	124	099	096	080	118	097	087	090	091	086	108	103	124	117	112	119	115	122				

Zeit in Minuten

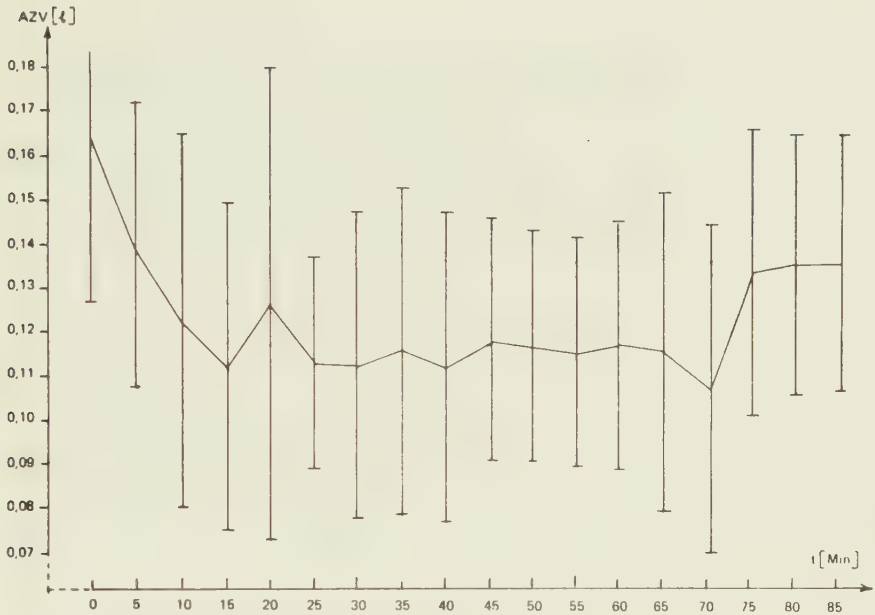


Abb. 10 Mittelwerte Atemzugvolumen mit Standardabweichungen
(Angaben in nicht verzerrter Zeit)

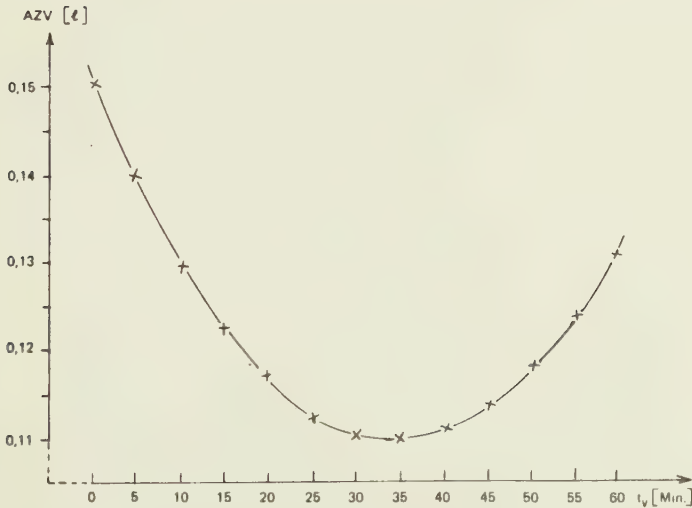


Abb. 11 Regressionskurve Atemzugvolumen
(Angaben in verzerrter Zeit)

Endexpiratorische CO₂-Konzentration

Die Spannweite der endexpiratorischen CO₂-Konzentration beträgt im Mittel 47,2 %. Bei den Maximalwerten ist keine eindeutige Häufigkeitsansammlung feststellbar, ebenso bei den Minimalwerten, obwohl hierbei einige Werte in dem Zeitraum zwischen der vierten und der zwölften Minute (korr. Zeit) liegen. Der zeitliche Verlauf der endexpiratorischen CO₂-Konzentration wird durch die signifikante Regression ($p < 0,01$)

$$y = 3,25 + 0,063 \cdot t_v - 0,00101 \cdot t_v^2$$

charakterisiert.

Die CO₂-Konzentration in der Ausatemluft steigt bis zur dreißigsten Minute und fällt dann wieder kontinuierlich ab.

Siehe hierzu Abb. 12 und 13 (Seite 68) und Tabelle 7 (Seite 67).

Tabelle 7 Meßwerte CO₂-Konzentration (%)

Vers. Nr.	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105
1	3,5	3,2	2,4	2,5	4,4	4,7	5,1	5,1	5,4	5,5	5,3	5,5	5,1									
2	3,3	3,7	3,6	3,5	5,1	5,2	4,8	4,7	3,9	3,0	2,7	2,6	2,6	2,6	2,5							
3	4,1	3,6	4,0	4,1	4,9	5,8	4,9	4,2	5,1	5,4	5,5	5,5	3,9	4,8								
4	2,9	3,3	3,2	2,9	5,4	5,6	4,8	4,8	4,8	4,6	5,6	5,4	4,5	3,4	3,0	2,9	3,4					
5	3,4	4,0	4,2	2,8	3,8	5,8	5,4	5,2	5,0	5,3	5,2	4,3	4,5	4,7	5,2	4,7	4,3	5,1	4,8	4,3	5,0	4,7
6	6,0	4,3	3,2	3,1	3,2	3,7	3,9	4,1	4,9	4,6	3,8	4,1	3,5	4,2	4,1							
7	4,1	3,8	3,7	2,7	3,8	3,7	4,6	4,6	4,1	4,4	4,3	4,4	4,2	4,3	4,4	4,4	4,2	4,3	4,0	3,7	2,9	
8	3,4	3,6	3,2	3,3	2,5	2,1	2,1	2,5	2,7	3,6	3,6	3,8	2,8	3,3	3,4	2,5	3,2	2,4				
9	3,4	3,2	2,8	2,5	3,1	3,2	3,0	2,6	3,0	3,0	2,5	3,5	3,5	2,6	2,5	2,4	2,4					
10	4,8	3,3	3,9	4,8	4,3	6,2	6,4	6,3	6,4	6,4	5,3	3,8	3,6	3,2	2,7	2,2						
11	3,7	3,7	3,2	3,1	3,8	2,7	3,5	4,7	3,2	3,7	4,2	4,4	3,5	5,1								
12	3,8	3,2	2,4	3,4	3,3	5,3	5,6	5,8	5,7	4,3	4,1	4,0	3,3	2,6								
13	3,4	3,1	3,1	3,0	2,9	2,8	3,6	4,2	3,9	3,9	3,5	3,4	4,0	3,5	3,2	2,8	2,6	2,1				
14	3,7	3,2	3,4	3,1	3,5	3,2	3,3	3,2	3,3	3,4	4,2	3,9	3,7	4,0	3,8	3,8	3,8	3,6				

Zeit in Minuten

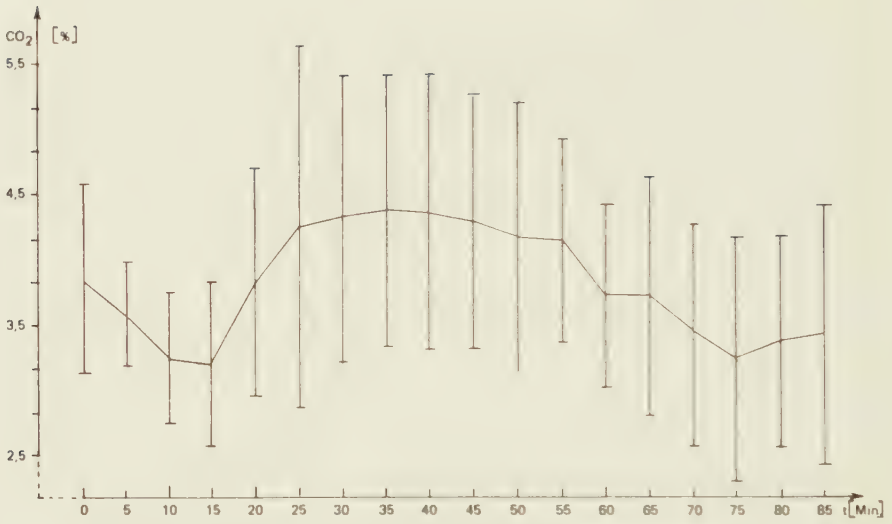


Abb. 12 Mittelwerte CO₂-Konzentration mit Standardabweichungen
(Angaben in nicht verzerrter Zeit)

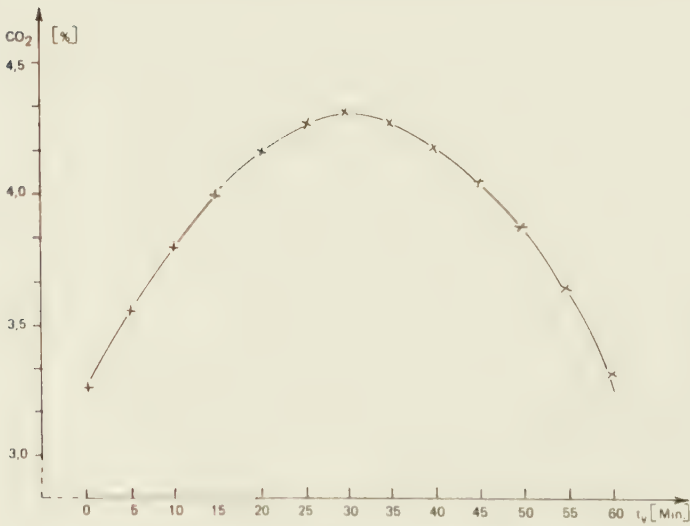


Abb. 13 Regressionskurve CO₂-Konzentration
(Angaben in verzerrter Zeit)

Blutdruck (Bd)

Die Spannweite des Blutdruckes beträgt im Mittel 24,1 %. Die höchsten Blutdruckwerte sind in zehn von vierzehn Versuchen zu Beginn der Messungen zu verzeichnen d.h. bei der Feststellung des Ausgangswertes, während die niedrigsten Druckwerte keine besondere Häufigkeitsansammlung aufweisen. Der zeitliche Verlauf des Blutdruckes wird durch die signifikante Regression ($p < 0,01$)

$$y = 1,585 - 0,4418 \cdot t_v$$

charakterisiert.

Der Blutdruck fällt also linear von einem durchschnittlichen Ausgangswert von 160 mm Hg bis auf einen Wert von 130 mm Hg zu Ende der Narkose.

Siehe hierzu Abb. 14 und 15 (Seite 71) und Tabelle 8 (Seite 70).

Tabelle 8 Meßwerte Blutdruck (mm Hg)

Vers. Nr.	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105
15	185	160	168	145	179	162	160	158	158	154	144	138	130	128	126	122	120	116	117			
16	174	170	156	158	204	204	196	192	182	174	168	166	164	165	158	156	156	151	149	142	144	146
17	174	172	164	166	144	143	145	152	138	139	142	142	138	138	140	138						
18	138	161	148	150	140	142	134	137	138	140	138	134	133	138								
19	140	150	140	136	140	140	138	130	124	124	122	118	118	118	125							
20	172	146	144	144	132	146	146	148	156	150	146	148	144	148	148							
21	148	140	132	098	138	132	142	130	140	140	120	122	130	132	130	134	126	131	136			
22	170	168	162	150	152	158	164	168	160	160	158	158	156	155	150	150	160	164				
23	170	168	154	147	140	124	128	126	132	130	134	132	126									
24	168	172	150	162	160	156	152	152	156	170	170	158	162	156								
25	150	142	140	130	140	140	128	128	129	132	130	124	138	134	130	122						
26	174	169	152	143	130	131	130	131	130	129	127	130	132	134	131							
27	180	174	170	162	170	172	168	162	158	149	150	149	146	143	138	129	131	137				
28	164	152	130	129	128	134	126	126	124	124	122	120	120	120	124	124	128	118	120			

Zeit in Minuten

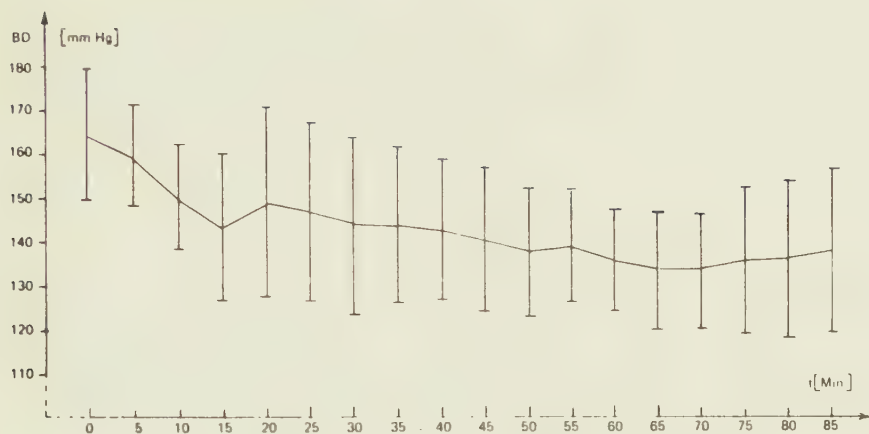


Abb. 14 Mittelwerte Blutdruck mit Standardabweichungen
(Angaben in nicht verzerrter Zeit)

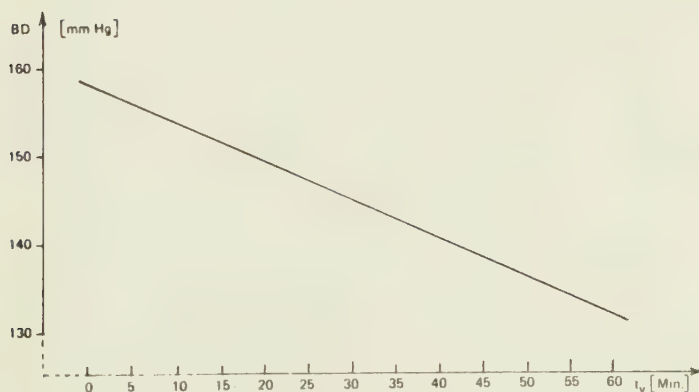


Abb. 15 Regressionskurve Blutdruck
(Angaben in verzerrter Zeit)

Pulsfrequenz (PF)

Die Spannweite der Pulsfrequenz liegt bei 46%, wobei die höchsten Werte etwa 2-3 Minuten nach Injektion des Ketamins liegen, während für die niedrigsten Werte keine eindeutige Häufigkeitsansammlung existiert. Der zeitliche Verlauf der Pulsfrequenz wird durch die signifikante Regression ($p < 0,01$)

$$y = 90,97 - 0,3596 \cdot t_v$$

charakterisiert.

Demnach nimmt die Pulsfrequenz während der Narkose linear ab. Der durchschnittliche Ausgangswert beträgt 100/Min. Zu Ende der Narkose liegt der Puls bei 81/Min. Allerdings erfolgte ein kurzer, aber signifikanter Anstieg der Pulsfrequenz etwa $1\frac{1}{2}$ Min. nach Injektion des Ketamins.

Siehe hierzu Abb. 16 und 17 (Seite 74) und Tabelle 9 (Seite 73).

Tabelle 9 Meßwerte Pulsfrequenz (1/Min)

Vers. Nr.	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105
15	108	080	110	060	100	096	090	098	097	095	096	090	095	097	085	090	091	088	090			
16	092	088	060	068	141	110	100	096	108	084	080	075	069	075	070	065	064	068	076	076	064	092
17	105	105	110	098	119	105	100	095	090	082	083	080	075	064	070	072						
18	085	069	048	052	105	090	085	080	073	065	065	065	070	075								
19	110	105	090	095	095	095	095	091	085	085	080	080	075	085	089							
20	120	110	050	050	100	100	095	075	070	065	065	065	065	066	060							
21	110	100	088	080	120	087	080	075	070	070	070	065	063	067	060	060	060	058	065			
22	084	075	070	055	045	050	066	065	055	060	065	065	065	066	065	064	095	116				
23	112	076	080	084	092	100	055	052	055	052	055	052	056									
24	075	081	076	069	110	110	092	080	080	065	065	070	066	080								
25	085	053	052	054	096	084	081	075	062	070	069	072	068	060	072	072						
26	104	105	094	094	086	084	087	090	088	080	079	078	081	078	086							
27	110	101	096	094	100	096	094	090	087	087	082	084	080	076	075	073	079	081				
28	100	092	094	073	070	065	068	071	067	065	060	065	062	070	069	065	070	075	076			

Zeit in Minuten

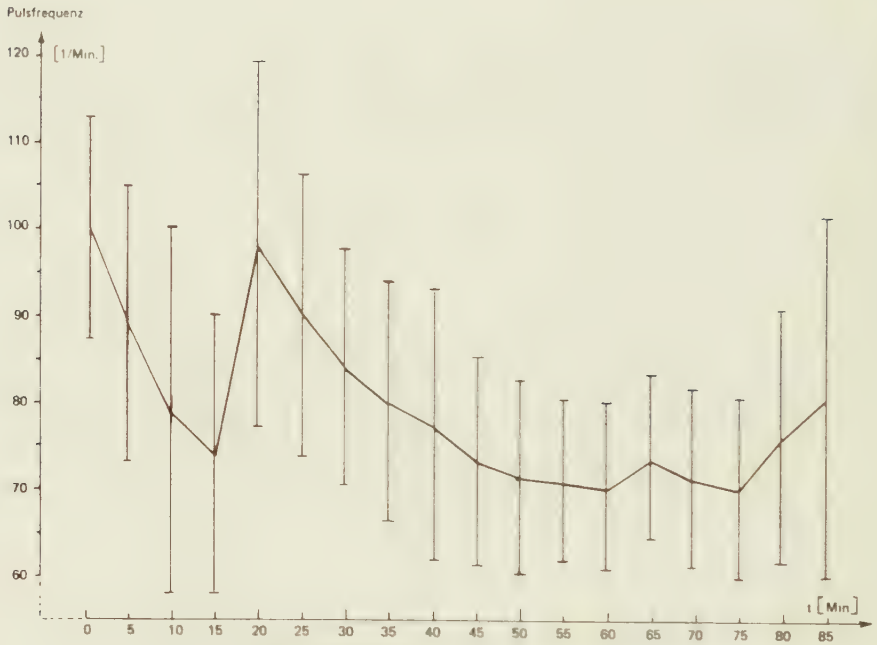


Abb. 16 Mittelwerte Pulsfrequenz mit Standardabweichungen
(Angaben in nicht verzerrter Zeit)

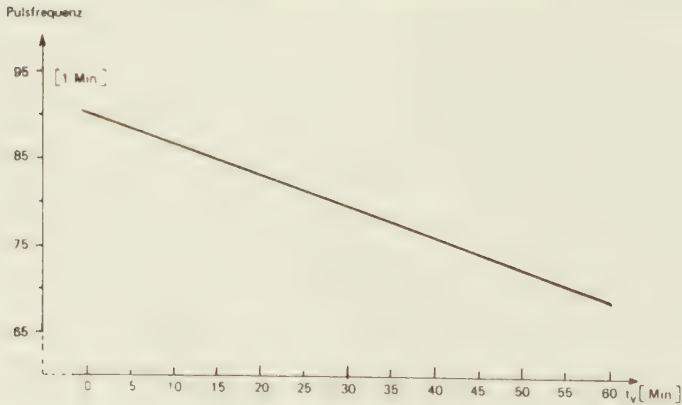


Abb. 17 Regressionskurve Pulsfrequenz
(Angaben in verzerrter Zeit)

4. Klinische Untersuchungen

In der klinischen Erprobung der Kombination von Diazepam-Xylazin-Ketamin wurden insgesamt 30 Narkosen durchgeführt. Die Dosierungen entsprachen zunächst denen der Hauptversuche, also: 0,6 mg Diazepam/kg KGW i.m. und 1,0 mg Xylazin/kg KGW s.c. Nach 15 Minuten wurden 20,0 mg Ketamin/kg KGW i.m. nachinjiziert.

Die durchschnittliche Schlafdauer betrug hierbei 70 Minuten mit einer Toleranzdauer von 57 Minuten. Bei einzelnen Tieren mußte zur Narkoseverlängerung nachdosiert werden. Dies geschah dann, wenn bei längerer Operationsdauer der Lidreflex wieder positiv wurde und ein Nystagmus der Augen nach ca. 55 Minuten auftrat. Mit der Hälfte der Initialdosis Xylazin und Ketamin intramuskulär oder subkutan nachdosiert, konnte eine Verlängerung der Toleranzdauer um ca. 45 Minuten erreicht werden.

Die intramuskuläre Injektion von Ketamin war in den meisten Fällen schmerzhaft, so daß aus diesem Grunde und zur Vereinfachung der Injektionstechnik die Applikationsart des Ketamins geändert wurde. Es wurde danach zunächst die entsprechende Dosis Diazepam intramuskulär oder intravenös gegeben und nach 20 Minuten (bei intramuskulärer Diazepamapplikation) oder 5 Minuten (nach intravenöser Gabe von Diazepam) Xylazin und Ketamin in einer Mischspritze subkutan verabreicht. Allerdings war auch dann die Injektion nicht immer schmerzlos.

Es stellte sich während der klinischen Erprobung heraus, daß die Ketamindosis bei mittleren und großen Hunderassen auf 15 bzw. 10 mg/kg KGW reduziert werden konnte, während bei kleineren und sehr nervösen Hunden 20 mg/kg KGW Ketamin zur Anwendung kamen.

In einem Fall ergab sich 2 Minuten nach intramuskulärer Ketaminapplikation ein Atemstillstand von etwa einer Minute Dauer. Nach Intubation begann das Tier wieder spontan zu atmen.

Unter anderem wurden mit dieser Narkose folgende Operationen durchgeführt: Stimmbandresektion, Entfernung von Knochenimplantaten, Entfernung von Mamma- und Hauttumoren, Wundversorgungen, Kastrationen von Rüden, Operationen von Perinealhernien und Zahnbehandlungen. Bei den Zahnbehandlungen erwies sich besonders die fehlende Hyperakusie als vorteilhaft, da bei einer herkömmlichen Neuroleptanalgesie die Hunde empfindlich auf das Geräusch des Ultraschallzahnsteinentfernungsgerätes reagierten. Bei erreichter Narkosetiefe war die Muskelrelaxation in allen Fällen sehr gut. Nur bei einer Operation beanstandete der Operateur eine erhöhte

Neigung zu diffusen Blutungen, was auf den über den Normalwert von 120 mm Hg erhöhten systolischen Blutdruck zurückzuführen sein dürfte.

Das bei der alleinigen Anwendung von Xylazin auftretende Erbrechen wurde zunächst auch in etwa 50% der Fälle beobachtet. nach Veränderung der Applikationsart (Xylazin und Ketamin s.c. in der Mischspritze) trat es nur noch sehr vereinzelt auf.

D DISKUSSION

In den Vorversuchen mit der Kombination Diazepam-Ketamin wurde eine unzureichende Analgesie beobachtet. Die Reflexe waren nicht aufgehoben sondern nur herabgesetzt. BOURLIEUX (1972) bezeichnete bei dieser Kombination die Analgesie der Peripherie als ausreichend, die abdominale Analgesie jedoch als ungenügend. Im Gegensatz zu MAILLARD (1973), der Ketamin mit Xylazin kombinierte und keine Konvulsion beobachtete, traten bei den hier beschriebenen Versuchen mit dieser Kombination und einer Xylazindosis von 1 und 2 mg/kg KGW Konvulsionen auf.

In der Kombination mit Diazepam und Xylazin erwies sich das Analgetikum Ketamin als ein gutes Medikament zur Neuroleptanalgesie des Hundes. Es konnten vor allem die von CHEN (1969) und HUMPHREY (1971) und BOURLIEUX (1972) beschriebenen Konvulsionen in allen Fällen unterdrückt werden. Diese Kombination ergab sowohl in Bezug auf Analgesie, Muskelrelaxation und Narkosedauer bessere Ergebnisse als die Verwendung von Ketamin mit nur einem dieser Medikamente, wie sie BOURLIEUX (1972) und MAILLARD (1973) empfehlen.

Als besonders angenehm wurde die Möglichkeit empfunden, die Narkose durch eine intramuskuläre Injektion der Hälfte der Ausgangsdosis von Xylazin und Ketamin zu verlängern, wie es OEPPERT (1973) für die Katze bereits beschrieben hat.

Wie auch von OEPPERT (1973), der Ketamin und Xylazin bei der Katze anwandte, wurde auch beim Hund mit der Kombination Diazepam-Xylazin-Ketamin eine Erniedrigung des Atemminutenvolumens um durchschnittlich 40% beobachtet. Hierbei lagen die tiefsten Werte des AMV zwischen der fünfzehnten und der zwanzigsten Minute, also in den ersten 5 Minuten nach Injektion des Ketamins. Ab der dreißigsten Minute stieg dann das AMV wieder langsam an.

Diese Erniedrigung des AMV ist primär auf ein Absinken der Atemtiefe zurückzuführen und nicht hauptsächlich auf eine Verringerung der Atemfrequenz. Bis auf einen Atemstillstand, der durch Intubation und Beatmung behoben werden konnte, blieb die Atmung stets suffizient, insbesondere trat keine Zyanose auf.

Der von CHEN (1969) und OEPPERT (1973) bei Hund und Katze beschriebene Anstieg des Blutdruckes und der Herzfrequenz läßt sich zunächst aus den eigenen Ergebnissen nicht ersehen, es wurde vielmehr ein stetiger Blutdruckabfall festgestellt.

Betrachtet man jedoch die Höhe des durchschnittlichen Blutdrucks zu Beginn der Messungen, so ergibt sich, daß dieser Wert mit 164 mm Hg sehr hoch ist. Dieses ist durch die Aufregung der Hunde in der ungewohnten Umgebung zu erklären. Setzt man für den physiologischen Ruhewert des systolischen Blutdruckes beim Hund etwa 120 mm Hg an und erwartet, daß nach Ende der Prämedikationsphase (- 15 Min.) die Hunde soweit sediert sind, daß sie kaum noch auf ihre Umwelt reagieren, so ergibt sich aus den gemessenen Werten eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks von mindestens 16 mm Hg, im Mittel jedoch um 20-30 mm Hg, je nachdem, in welcher Narkosephase sich das Tier befindet.

Für die Pulsfrequenz gelten ähnliche Beziehungen, wobei die für den Hund typische respiratorische Sinusarrhythmie des Herzens noch stärker ausgeprägt ist. Ein großer Vorteil dieser Form der Neuroleptanalgesie, ist das Fehlen der Hyperakusie, die sich bei anderen Formen der Neuroleptanalgesie oft sehr störend bemerkbar macht. Dies erwies sich als besonders günstig bei der Zahnsteinentfernung mittels eines Ultraschallgerätes, das einen sehr hohen intensiven Pfeifton von sich gibt.

Es ist in der Kombination der Neuroleptika Xylazin und Diazepam mit dem Analgetikum Ketamin gelungen, eine für die Klinik ausreichende Form der Neuroleptanalgesie des Hundes zu finden, in der die bisher allgemein üblichen Morphinanalgetika durch ein Analgetikum ersetzt werden, das nicht aus der Morphinreihe stammt. Hierdurch sind die Gefahren und Umstände, die der Gebrauch von Morphinderivaten mit sich bringt, ausgeschaltet, zumal, da es Länder gibt, in denen der Gebrauch von Morphin und seinen Derivaten für tierärztliche Zwecke nicht gestattet ist.

Als Vorteile der Neuroleptanalgesie des Hundes mit Diazepam-Xylazin-Ketamin gelten also:

1. Ersatz des Morphinanteiles durch eine Substanz, die nicht aus der Morphinreihe stammt, und somit nicht den Vorschriften des Betäubungsmittelgesetzes unterliegt.
2. Eine im allgemeinen tiefere Analgesie als bei der klassischen NLA des Hundes.
3. Eine ausgeprägte Muskelrelaxation im Toleranzstadium.
4. Vorhandensein des Schluckreflexes.
5. Nichtauftreten einer Hyperakusie.
6. Im Verhältnis zur klassischen NLA kürzere Aufwachzeiten.

Als Nachteile sind aufzuführen:

1. Die Verwendung dreier verschiedener Pharmaka und damit verbundene höhere Kosten.
2. Die Notwendigkeit, die Atmung sorgfältig überwachen zu müssen.
3. Schmerzhaftigkeit bei der Ketamininjektion.
4. Erhöhte Neigung zu diffusen Blutungen im Operationsfeld.
5. Als Kontraindikation für eine Anwendung dieser Kombination wäre ein manifester Bluthochdruck anzusehen.

E ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht Ketamin als analgetische Komponente in die Neuroleptanalgesie des Hundes einzuführen.

In den Vorversuchen wurde Ketamin in alleiniger Anwendung und in Kombination mit Diazepam oder Xylazin und mit beiden zusammen untersucht. Hierbei erwies sich die Kombination Diazepam (0.6 mg/kg KGW i.m.), Xylazin (1 mg/kg KGW s.c.) und nach 15 Minuten Ketamin (15-20 mg/kg KGW i.m.) als die geeignetste in Bezug auf Analgesie, Muskelrelaxation und Schlafdauer.

Mit dieser Kombination wurden in den Hauptversuchen die Veränderungen der respiratorischen Parameter Atemminutenvolumen, Atemfrequenz und endexpiratorische CO_2 -Konzentration und der Kreislaufparameter systolischer Blutdruck und Pulsfrequenz bestimmt.

Die Messung des Atemminutenvolumens erfolgte mittels der Pneumotachographie, die der endexpiratorischen CO_2 -Konzentration mit einem Ultrarotabsorptionsschreiber. Der systolische Blutdruck und die Pulsfrequenz wurde unblutig an der Art. coecygica mittels einer Druckmanschette und eines Pulsaufnehmers gemessen. Der Druckaufbau in der Manschette erfolgte mit einer eigens hierzu konstruierten automatisch arbeitenden elektrischen Pumpe.

Folgende Änderungen der Parameter ergaben sich:

1. Das Atemminutenvolumen sinkt ab (Spannweite 63,45 %).
2. Die Atemfrequenz sinkt ab (Spannweite 62,1 %).
3. Das Atemzugvolumen nimmt ab (Spannweite 54,28 %).
4. Die endexpiratorische CO_2 Konzentration steigt an (Spannweite 47,2 %).
5. Der systolische Blutdruck sinkt (Spannweite 24,1 %), bleibt aber in jedem Fall noch über dem physiologischen Ruhewert von 120 mm Hg.
6. Die Pulsfrequenz sinkt, erfährt aber kurz nach der Ketamininjektion einen leichten Anstieg, um dann wieder abzufallen.
7. Die Körpertemperatur fällt um durchschnittlich 1,3°C.

In den klinischen Versuchen wurde die Kombination Diazepam-Xylazin-Ketamin unter Operationsbedingungen erprobt, wobei sich folgender Applikationsmodus als günstig erwies:

1. Diazepam: 0,6 mg/kg KGW (i.m. oder i.v.)
nach 20 (bei i.m.) bzw. 5 (bei i.v. Applikation) Minuten
2. Xylazin: 1,0 mg/kg KGW
und
Ketamin: 10-20 mg/kg KGW
in einer Mischspritze subkutan.

Es ergab sich, daß als Ketamindosis bei ruhigen Tieren großer Rassen 10 bzw. 15 mg/kg KGW ausreichten, die höchste notwendige Dosis beträgt 20 mg/kg KGW.

SUMMARY

An attempt was made to introduce Ketamine as analgetic component to neuroleptanalgesia in the dog.

In preliminary experiments Ketamine was applied alone or in combination with Diazepam, Xylazine or both. The combination of Diazepam (0.6 mg/kg body weight i.m.) Xylazine (1 mg/kg body weight s.c.) and 15 minutes later Ketamine (15-20 mg/kg body weight i.m.) proved to be most effective in terms of produced analgesia, relaxation and duration of anaesthetic state.

This combination was then tested in the main experiments and the changes in the respiratory parameters: minute volume; respiratory rate and end-expiratory carbon-dioxide concentration and the circulation parameters systolic blood pressure and pulse rate were measured. The minute volume and respiratory rate were measured by pneumotachography, the endexpiratory CO₂-concentration was measured with an ultrared absorption writer.

Systolic blood pressure and pulse rate were measured non invasive at the coccygeal artery with a pressure cuff and a pulse detector. The increase in pressure in the cuff was produced by a self-constructed automatic electrical pump.

The following changes in the parameters were observed:

- 1) The minute volume decreases (Range 63.45%)
- 2) The respiratory rate decreases (Range 62.1%)
- 3) The tidal volume decreases (Range 54.28%)
- 4) The end-expiratory CO₂-concentration increases (Range 47.2%)
- 5) Systolic blood pressure decreases (Range 24.1%) however it remains in any case above the physiological value at rest state of 120 mm Hg.
- 6) Pulse rate decreases (Range 46%); it rises shortly after the injection of Ketamine and drops again afterwards.
- 7) Mean decrease in body temperature is 1.3°C.

In the clinical trials the combination of Diazepam-Xylazine and Ketamine was tested under surgical conditions, in which the following method of application turned out to be the most effective one:

1. Diazepam 0.6 mg/kg body weight (i.m. or i.v.) and 20 minutes after i.m. injection of Diazepam or 5 minutes after i.v. injection
2. Xylazine 1 mg/kg body weight
and
Ketamine 10-20 mg/kg body weight
s.c. as a mixed injection

The achieved duration of surgical tolerance lasted an average 57 minutes. and it could be prolonged for another 45 minutes by an i.m. injection of half the initial dose of Xylazine and Ketamine.

It was noticed, that the dose of Ketamine could be reduced to 10 to 15 mg/kg body weight in dogs of larger breeds and in quiet animals.

LITERATURVERZEICHNIS

- | | |
|---------------------------------------|---|
| AHLERS D., FRERKING H.,
TREU H., | 1968 Prüfung des neuen Anaesthetikums Rompun
in der Gynäkologie und Euterchirurgie beim
Rind.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 75, 572-578 |
| ARBEITER K., SZEKELY H.,
LORIN D., | 1972 Über die Ergebnisse einer 5jährigen Prü-
fung von Bay Va 1470 Rompun an Hund und
Katze.
Vet.-Med. Nachr. 1972, 252-262 |
| ARTMEIER P., | 1972 Erfahrungen über die Anwendung von Rompun
in der Kleintierpraxis.
Vet.-Med. Nachr. 1972, 263-268 |
| AVERILL, Jr., D.R. | 1970 Treatment of Status Epilepticus in Dogs
with Diazepam Sodium
J.A.V.M.A. 156 No. 4. 432-434 |
| BAUDITZ R., | 1972 Sedation, Immobilisation und Anaesthesia
von Zoo- und Wildtieren mit Rompun.
Vet.-Med. Nachr. 1972, 204-230 |
| BAUMEISTER M., | 1970 Untersuchungen über die Verträglichkeit,
Wirkung und Anwendungsmöglichkeiten von
Rompun (= Xylazin)-Bayer beim Rind.
Vet.-Med. Diss. Hannover |
| BENZINGER Th.,
BRAUCH F., | 1934 Fortlaufende Registrierung der Alveolar-
luft mit dem Gaswechselschreiber von Rein.
Klin. Wschr. 13, 1852 |
| BEUTELSPACHER, HUIZAR M., | 1971 Alteracion de las constantes fisiologicas
por la Aministracion del 2-(2,6-Xilidino)
-5,6-dihidro-4H-1,3-Tiacina HCL (Bay Va
1470) en Caninos.
Vet.-Med. Diss. Universidad national
Autonoma de Mexico |
| BOHN F.K. | 1974 Praxisreife Anaesthesia und Sedation von
Hund und Katze.
Der Praktische Tierarzt 8, 433-435 |
| BOHN F.K. | 1975 Anaesthesiepraxis bei Hunden und Katzen.
Schlütersche Verlagsanstalt Hannover |
| BOURLIEUX A., | 1972 Emploi de la Ketamine CI 581 dans
l'Anaesthesia generale du Chien et du
Chat
These Toulouse |

- BRAND H.P.,
1964 Experiences with Ro 5-2807 in Combination with Methadone in Dogs in Graham-Jones O/Ed/, Small Animal Anaesthesia, pp. 235-37, Pergamon, Oxford/Eng.
- BRAND H.P.,
HORZINEK Inge,
EHRLEIN H.J.,
1967 Die Anwendung von Valium "Roche" (Wz)-Polamivet (Wz) in der Hunde - chirurgie.
Die Kleintierpraxis 12. Jahrg. H 1. S. 13-14
- BREUER D.,
1972 Erfahrungsbericht.
Vet.-Med. Nachr. 185
- CHANG T., DILL W.A.,
GLAZKO A.J.,
1965 Metabolic Disposition of 2-(o-chloro-phenyl)-2-methylaminocyclohexanone CI 581 in Laboratory Animals and Man Fed. Proc. 24, 268
- CHEN G., GLAZKO A.J.,
KAUMP D.H.,
1967 Laboratory Summary on CI 581
June 1967 Exper. Therap. Dept.,
Research
Division Parke Davis u. Co.
- CHEN G.,
1969 The Pharmacology of Ketamine.
In Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Band 40 "Ketamine"
Springer Verlag Berlin, Heidelberg,
New York
- CONSEILLER Ch.,
LEVANTE A., VOURC H.,
1970 Ketamine, nouvel agent anaesthesique.
Anaesth. Analg. Rean. 27, 1-28
- CORSSEN G.,
DOMINO E.F.,
1966 Dissociative anaesthesia:
further pharmacologic studies and first
clinical experience with the phencyclidin-
derivative CI 581
Anaesthesia Analg. 45, 29
- CORSSEN G.,
MIYASAKA M., DOMINO E.F.,
1968 Changing Concepts in Pain Control during
Surgery:
Dissociative Anaesthesia
A Progress Report
Anaesth. Analg. 47, 746
- CORSSEN G.,
1973 Beitrag zur Podiumsdiskussion auf dem
II. Mainzer Ketamin Symposium 1972
Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Bd. 69 "Ketamin", 445-446
- DOMINO E.F.,
CHODOFF P., CORSSEN G.,
1965 Pharmacologic effects of CI 581,
A New Dissociative Anaesthetic in Man
Clin.
Pharmacol. Ther. 6, 279-291

- DUHM B., MAUL W.,
MEDENWALD H.,
PATZSCHKE K., WEGNER L.A.,
DÜRR U.M., KRAFT W.,
EHMKE J., BÖHM A.,
EREZ U.,
FLEISCH A.,
FRITSCH R.,
FRITSCH R., NAGEL M.L.,
FUENTES O.,
FUENTES V.O., TELLEZ E.,
GASS H.,
GINSBERG H., GERBER F.,
GÖPFERT H., FREI R.,
GORANOV S.,
NEIJTSCHEV ON.,
KOITSCHEV KR.,
- 1969 Untersuchungen mit radioaktiv markier-
tem Bay Va 1470 an Ratten.
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 82, 104-109
- 1971 Die Anwendung des Ketamin Hydrochlorid
(Ketanest) zur Ruhigstellung von Katzen.
Tierärztliche Umschau 26 (8), 402-404
- 1971 Rompun zur Prämedikation für Operationen
in Epiduralanaesthesia beim Pferd.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 78, 49-52
- 1970 Vetalar, ein neues Narkotikum in der
Kleintierchirurgie.
Vortrag Deutsche Vet-Med. Ges. e.V.
Fachgruppe Kleintierkrankheiten in Wien
8.-11.10
- 1925 Der Pneumotachograph: Ein Apparat zur
Geschwindigkeitsregistrierung der
Atemluft.
Pflügers Archiv für Physiologie 209,
713-722
- 1972 Zur Narkose des Pferdes.
Der praktische Tierarzt, Sonderheft
collegium veterinarium 1972, 484-487
- 1975 Narkose der Katze mit Ketamin und
Xylazin,
Berl. Münchner Tierärztl. Wschr. 15,
280-289
- 1973 Neuroleptanalgesie en el caballo con
ciclohexamina
Veterinaria Mexico 4 (2), 50-60
- 1974 Ketamine dissociative Anaesthesia in
the Cow
Vet. Rec. 94, 582
- 1972 Beitrag zur Sedierung und Narkose bei
Großkatzen (Löwen, Tigern, Geparden)
Kleintierpraxis 17 (5), 142-144
- 1968 CI 581 rapport portant sur 100 malades.
South. African Med. 42, 1177-1179
- 1954 Ein schnellanzeigendes Meßgerät für
Kohlensäure in der Ausatemungsluft.
Langenbecks Archiv und Deutsche
Zeitschrift für Chirurgie 279, 803-809
- 1971 Experimentelle und klinische Untersu-
chungen der Wirkung des Präparates
Rompun beim Rind.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 78,
485-489 und 521-523

- HAHN N., DUMM K.,
SCHÖNTHAL H.,
- HALL L.W.,
- HAPKE H.J.,
- HATCH R.C.
- HATCH R.C.,
- HATLAPA H.H.,
FRITSCH R. in HATLAPA H.H.:
HEINRICH III. PRINZ REUSS
- HEINDENREICH J.,
BECK L.,
- HERZOG P.,
NORLANDER O.P.,
- HÖHNE E.,
- HOFFMEISTER F.,
- HUMPHERY W.J.,
- 1962 Ein Gerät zur Messung kleinerer Gas-
druckdifferenzen, verwendbar als Pneu-
motachograph.
Zeitschrift für Biologie 113 (2), 87-91
- 1971 Equine Anaesthesia in Soma: Veterin.
Anaesth.
Verlag Williams & Wilkins Comp.,
Baltimore, 324
- 1973 Vortrag gehalten auf der Jahrestagung
der Deutschen Vet. Med. Ges. in Stuttgart
- 1973 Prevention of Ketamine Catalepsy and
Enhancement of Ketamine Anaesthesia
in Cats pretreated with Methiothepin
Pharmacological Research
Communications 5 (3), 311-319
- 1974 Ketamine Katalepsy und Anaesthesia in
Dogs pretreated with antiserotonic or
antidopaminergic Neuroleptics or with
anticholinergic agents Pharmacological
Research Communications 6 (3), 289-299
- 1974 Wild in Gehegen, 104-105,
Verlag Paul Parey,
Hamburg und Berlin
- 1973 Ketamin bei Spontangeburt
Anaesthesiologie und Wiederbelebung.
Bd. 40 "Ketamin", 292-297
- 1966 Präzisionsinstrument für die Eichung
von Pneumotachographen.
Der Anaesthesist 15 (5), 168-169
- 1974 Moderne Narkose mit dem Allgemein-
anaestheticum Ketanest (Vetalar) in der
Kleintierpraxis
Tierärztliche Praxis 2, 445-452
- 1968 On the possible relations between post-
ganglionic adrenergic and cholinergic
neurone blockade demonstrable in the
peripheral autonomous nervous system
and central analgesia.
Spulairac, Cahn and Charpentier, PAIN,
281-295
- 1971 Ketamin HCL as general Anaesthetic in
the Dog
Mod.-Vet. Practice June 1971, 38-39

- HÜBNER J. 1974 Ketanest-Kombinationsnarkosen
Tranquanalgesie.
Neuere pharmakodynamische und
klinische Erkenntnisse.
Ketanest-Symposium, Dortmund 23.2.1974,
Parke-Davis Information. 5-20
- JUST L., 1962 Verhalten der alveolären CO₂-Konz. in der
OP-Phase
1. Europ. Kongreß für Anaesth.
3.-9. Sept. 62 Wien
- KAUMP D.H., KURTZ S., 1969 Toxicology of Ketamine
FISKEN R., SCHARDEIN J., Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Bd. 40 Ketamine, 12-19
- KELLER H., 1969 Klinische Erfahrungen mit dem neuen
Sedativum Rompun beim Pferd.
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 82, 366-370
- KELLER H., MÜLLER A., 1969 Versuche zum medikamentösen Niederlegen
von Pferden mit Bay Va 1470 in Kombina-
tion mit verschiedenen Injektionsnarkotika.
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 82,
321-323
- KELLER H., 1972 Weitere Erfahrungen mit der Anwendung.
der Dosierung und der Wirkung von
Rompun beim Pferd.
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 84,
266-269
- KLÖPPEL G., 1975 Immobilisation und Narkose bei Zoo- und
Wildtieren.
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 88.
295-298
- KREUSCHER H., GAUCH H., 1967 Die Wirkung des Phencyclidinderivates
Ketamine (CI 581) auf das cardiovasculäre
System des Menschen.
Anaesthesist 16 (8), 229-233
- KREUSCHER H., 1972 Ketamin in Lehrbuch der Anaesthesiologie,
Reanimation und Intensivtherapie.
3. Auflage, Springer Berlin, Heidelberg,
New York 280-283
- KRONEBERG G., 1967 Zur Pharmakologie von 2-(2,6-Dimethyl-
OBERDORF A., phenyl-amino)-4H-5,6-dihydro-1,3thiazin
HOFFMEISTER F., WIRTH W., (Bayer 1470), eines Hemmstoffes adrener-
gischer und cholinergischer Neurone.
Nauyn-Schmiedebergs Arch. Pharm.
exp. Path. 256, 257-280

- LAKATOS L.,
1970 Ketalar zur Ruhigstellung von Katzen
Vortrag Dtsch. Veterinärmed. Gesellschaft
EV, Fachgruppe Kleintierkrankheiten
in Wien 8.-11.10.1970
- LANGREHR D.,
MÜLLER R.,
1967 Über die Bedeutung von CI 581 für die vet.
med. Anaesthesiologie mit besonderer
Berücksichtigung der Zootiere.
Sonderdruck aus Verhandl. II Int. Symp.
über die Erkrankung der Zootiere.
Prag, 141-144
- LANGREHR D., STOLP W.,
KLUGE J., HAAS A.,
1970 Ketamine Anaesthesia für geburtshilflich
gynaekologische Eingriffe.
Z. Prakt. Anaesth. 5 (3), 145-156
- LANGREHR D., KLUGE I.,
NEUHAUS R.,
1972 5 Jahre Erfahrung mit der Ketamine-
Anaesthesia.
Anaesthesiologische und Intensivmedizi-
nische Praxis 7 (1), 5-12
- LANGREHR D.,
1974 Pharmakodynamische Wirkung von Ketamin
und Beeinflussung von Organsystemen.
Neuere pharmakodynamische und klinische
Erkenntnisse.
Ketanest-Symposium, Dortmund 23.2.1974.
Parke-Davis Information, 5-20
- LUFT K.F.,
1943 Über eine Methode der registrierenden
Gasanalyse mit Hilfe der Absorption ultra-
roter Strahlen ohne spektrale Zerlegung.
Zeitschrift für technische Physik 24 (5),
97-104
- MAILLARD J.-D.,
1973 Academic Press London, New York
Essais d'utilisation du Bay Va 1470
(Rompun N.D.) dans l'anaesthésie des carni-
vores domestique.
These med. vet. Toulouse
- MAYR A.,
1971 Erfahrungsberichte über die Verwendung
von Ketanest zur Narkose von kleinen
Labortieren und Schweinen.
Parke-Davis & Co. München
- MC CARTHY D.A.,
CHEN G., KAUMP D.H.,
ENSOR C.R.,
1965 General anaesthetic and other pharma-
cological Properties of 2-(o-chloro-
phenyl)-2-methyl-aminocyclohexanone.
HCL (CI 581)
J. New Drugs 5, 21-33
- MEYERS K.M., LUND J.E.,
PADGETT G., DICKSON W.M.,
1969 Hyperkinetic Episodes in Scottish Terrier
Dogs J.A.V.M.A. 155 No. 2, 129-133

- MOYE R.J., PAILET A.,
MYRON W., SMITH Jr.,
MÜLLER A., WEIBEL K.,
FURUKAWA R.,
OEPPERT G.,
PODLESCH I.,
POLC P., MÜHLER H.,
HAEFELY W.,
PÖLDINGER W.,
PÜTTER J., SAGNER G.,
RANDALL L.O., SCHALLEK W.,
SCHECKEL C., BANZINGER R.,
BORIS A., MOE R.A.,
BAGDON R.E., SCHWARZ M.A.,
ZBINDEN G.,
REIN H., SCHNEIDER M.,
ROBERTS F.W.,
ROLLY G.,
- 1973 Clinical use of Xylazine in dogs and cats.
VM/SAC 68 No. 3, 236-241
- 1969 Rompun als Sedativum bei der Katze
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 82,
396-397
- 1973 Die Narkose der Katze mit Ketamin-
Xylazin unter besonderer Berücksichti-
gung der Atmungs- und Kreislaufbeein-
flussung.
Vet. med. Diss. München
- 1969 Blutgasanalysen während Ketamin-Narkosen
unter Berücksichtigung von Prämedikation
und Nachinjektion Anaesthesiologie und
Wiederbelebung
Bd. 40 "Ketamine", 133-135
- 1974 The Effect of Diazepam on spinal
Cordactivities:
Possible Site and Mechanismus of Action
Naunyn-Schmiedeberg's
Arch. Pharmacol. 284, 319-337
- 1963 Klinische Erfahrungen mit dem Benzodiaze-
pinderivat Valium, einem neuen Psycho-
pharmakon
Schweizer Medizinische Wochenschrift 93,
1963 S 781-797
- 1973 Chemische Rückstandsuntersuchungen an
Rompun (Bay VA 1470)
Vet.-Med. Nachr. 2, 73, 133-148
- 1963 Zur Pharmakologie von Valium, einem
neuen Psychopharmakon der Benzodiazepin-
reihe
Schweizer Medizinische Wochenschrift 93,
1963, S. 794-797
- 1964 Einführung in die Physiologie des Menschen.
15. Auflage Springer Berlin, Göttingen,
Heidelberg
- 1970 Anaesthesia in pigs
Anaesthesia 26, 445-449
- 1969 Use of Ketamine as Monoanaesthetic in
Clinical Anaesthesia, Acid-Base
Status and Oxygenation Anaesthesiologie
und Wiederbelebung
Bd. 40 "Ketamine", 117-129

- ROSENBERGER G.,
HEMPEL E.,
BAUMEISTER M.,
- SAGNER G.,
HOFFMEISTER F.,
KRONEBERG G.,
- SCHAAF N.,
- SCHMIDTKE D.,
SCHMIDTKE H.O., KELCH G.,
- SOLIMANN M.K.,
AMROUSI S.El.,
- SOBESTIANSKY J.,
- STANLEY V., HUNT K.W.,
- STAUB O.C.,
- STÖCKER L.,
- SZAPPANYOS G., BOPP P.,
FOURNET P.C.,
- SZAPPANYOS D.,
GEMPERLE M., ISARD A.,
- TAEGER A.,
- 1968 Beitrag zur Wirkung und den Anwendungsmöglichkeiten des Präparates Rompun beim Rind.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 75, 572-578
- 1968 Pharmakologische Grundlagen eines neuen Präparates für die Analgesie, Sedation und Relaxation in der Veterinärmedizin (Bay VA 1470)
Deutsche tierärztliche Wschr. 75, 565-572
- 1966 Die Wirkung einiger Beruhigungsmittel auf Hunde bei oraler Verabreichung
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 79, Heft 9, S. 161-163
- 1974 Zur Analgesie bei Katze und Hund
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 87, 109-111
- 1966 Some Aspects of Anaesthesia in the Dog
Zbl. Veterinärmed., Reihe A 13, No. 5, S. 410-413
- 1972 Über die Wirkung von Ketamin, Xylazin und deren Kombination mit Propionylpromazin und Azaperon beim Schwein
Vet.-Med. Diss. Hannover 1972
- 1968 Cardiovascular and respiratory function with CI 581 Anaesthesia Analg. 47, 760
- 1971 Anaesthesie beim Schaf durch Rompun
Dtsch. tierärztl. Wschr. 78, 537-538
- 1969 Klinische Erfahrungen mit Ketamine bei Eingriffen im Zahn-, Mund- und Kieferbereich.
Dtsch. zahnärztl. Zeitschrift 21 (10) 1241-1243
- 1969 The use and advantage of Ketalar (CI 581) as anaesthetic agent in pediatric, cardiac, catheterisation and angiography.
Anaesthesist 18 (11), 365-367
- 1972 Die Verwendung von Ketamin (Ketalar) als anaesthetisches Mittel in der Veterinärchirurgie.
Bull.Soc.Vet. et de Med. comparee Lyon 1972 12 Dtsch. Übersetzung
- 1967 Die Atmungs- und Kreislaufbeeinflussung der intraperitonealen und oralen Barbiturnarkose bei der Katze.
Vet. med. Diss. München

- | | |
|--|---|
| TAYLOR P., | 1972 Ketamine Anaesthesia in the pregnant Sheep
Vet. Rec. 90, 35-36 |
| THURMON I.C.,
NELSON D.R.,
CHRISTIE G.J., | 1972 Ketamine Anaesthesia in Swine Journal
of the American Medical
Association 9, 1325-1330 |
| TRONKE R., VOCKE G., | 1970 Beitrag zur Anwendung des Präparates
Rompun als Sedativum und zur Narkose-
prämedikation beim Pferd.
Vet.-Med. Nachrichten 1970, 258-265 |
| VIRTUE R.W., ALANIS M.,
MORI M., LA FARGUE T.,
VOGEL H.K., METCALF D.R., | 1967 An Anaesthetic Agent:
2-orthochlorphenyl. 2-methylaminocyclo-
hexanone. HCL (CI 581)
Anaesthesia 28, 823-833 |
| WEINGARTEN S.M., | 1972 J. Neurosurgery 37, 429-433
Dissociation of limbic and neocortical EEG
petterns in cats under Ketamine anaesthesia |
| WIEBER J., GUGLER R.,
HENGSTMANN H.J.,
DENGLER H.J., | 1975 Pharmacokinetics of Ketamine in Man
Anaesthesist 24, 260-263 |
| WIESNER H., | 1975 Zur Neuroleptanalgesie bei Zootieren und
Gatterwild unter Anwendung des Teleinjekt-
Systemes
Kleintierpraxis 20 (1), 18-24 |
| WIRTH W., HOFFMEISTER F.,
KREISKOTT H., | 1965 Pharmakologische Wirkungstypen zentral
dämpfender psychotroper Stoffe.
Neuro-Psychopharmacology 4, 379-385 |
| WURSTER H., | 1969 Die Atmungs- und Kreislaufbeeinflussung
bei der Neuroleptanalgesie des Hundes
mit Dehydrobenzperidol-Fentanyl
(Thalamonal) im Vergleich zu Combelen-
Polamivet.
Vet. med. Diss. München |
| ZEGVELD C., | 1969 Allgemeine Erfahrungen mit Ketamine als
Einleitungsmarkotikum. Anaesthesiologie
und Wiederbelebung
Bd. 40 "Ketamine", 173-175 |

LEBENS LAUF

Am 16. Mai 1946 wurde ich als Sohn des Internisten Dr. Rupert Müller und seiner Frau Ingeborg geb. Prollius in Köln geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und des Gymnasiums legte ich im Oktober 1966 am Humboldt Gymnasium in Köln die Reifeprüfung ab.

Das Studium der Tiermedizin begann ich im Sommersemester 1967 an der Tierärztlichen Hochschule Hannover und wechselte nach bestandenen Vorphysikum zum Sommersemester 1968 an die Tierärztliche Fakultät der Universität München. Hier bestand ich im März 1972 das tierärztliche Staatsexamen und wurde am 5.4.1972 als Tierarzt bestallt.

Von April 1972 bis März 1973 war ich am Stammgestüt Schwaiganger tätig, wo ich auch einen fünfmonatigen Hufbeschlagskursus absolvierte.

Bis Ende 1973 arbeitete ich als Vertreter in tierärztlichen Praxen.

Die vorliegende Arbeit entstand in den Jahren 1974 und 1975.

Von Januar 1975 bis Oktober 1975 war ich Stipendiat auf Grund der Graduiertenförderung.

Derzeit bin ich als Assistent in der Praxis Dr. Elsholz in Bad Godesberg tätig.

Nach Abschluß meiner Arbeit spreche ich Herrn Prof. Dr. H. Schebitz meinen Dank dafür aus, daß ich diese Arbeit in seinem Hause mit seiner gern gewährten Unterstützung durchführen konnte.

Mein besonderer aufrichtiger Dank gilt ebenso Herrn Prof. Dr. R. Fritsch für die Überlassung des Themas und für die in jeder Phase von ihm erhaltenen Hinweise und Anregungen.

Ferner möchte ich an dieser Stelle Herrn Diplom-Mathematiker Dr. Osterkorn vom Institut für Tierzucht für seine Beratung und Mithilfe bei der statistischen Auswertung herzlich danken.

